THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir
LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

par

Jean-Pierre GELOSO

1re THÈSE. — « Fonctionnement de la thyroïde et corrélations thyréohypophysaires chez le fœtus de Rat. »

2e THÈSE. — Propositions données par la Faculté : « Données récentes sur la physiologie du muscle utérin. »

Soutenues le 19 mars 1966, devant la Commission d'Examen

MM. JOST, *Président*
BUSER, MOREL } *Examinateurs*

MASSON & Cie, ÉDITEURS
Libraires de l'Académie de Médecine
120, boulevard St-Germain, Paris-VIe
1966

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir
LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

par

Jean-Pierre GELOSO

1re THÈSE. — « Fonctionnement de la thyroïde et corrélations thyréohypophysaires chez le fœtus de Rat. »

2e THÈSE. — Propositions données par la Faculté : « Données récentes sur la physiologie du muscle utérin. »

Soutenues le 19 mars 1966, devant la Commission d'Examen

MM. JOST, *Président*
BUSER, MOREL *Examinateurs*

MASSON & Cie, ÉDITEURS
Libraires de l'Académie de Médecine
120, boulevard St-Germain, Paris-VIe
1966

UNIV. LEIDEN BIBL.

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

Professeurs

Le Doyen . . . . M. ZAMANSKY

PRENANT . . . . . T Anatomie et histologie comparée
GRASSE . . . . . T Évolution des êtres organisés.
PRÉVOST . . . . . T Chimie organique.
WYART . . . . . T Minéralogie et cristallographie.
TEISSIER . . . . . T Zoologie.
AUGER . . . . . T Physique quantique et relativité.
MONNIER . . . . . T Physiologie générale.
PIVETEAU . . . . . T Paléontologie.
ROCARD . . . . . T Physique E.N.S.
CARTAN . . . . . T Mathématiques E.N.S.
LAFFITTE . . . . . T Chimie générale.
N. . . . . T Géométrie supérieure.
COULOMB . . . . . T Physique du globe.
Mlle COUSIN . . . . . T Biologie animale S.P.C.N.
CHRÉTIEN . . . . . T Chimie générale.
BOCQUET . . . . . T Zoologie.
KADTLER . . . . . T Physique E.N.S.
ÉPHRUSSI . . . . . T Génétique.
GAUTHERET . . . . . T Biologie végétale P.C.B.
LUCAS R. . . . . Recherches physiques.
THOMAS A. . . . . T Biologie cellulaire.
MORAND . . . . . T Physique enseignement.
SOLEILLET . . . . . T Physique P.C.B.
FORTIER . . . . . T Mécanique expérimentale des fluides.
DRACH . . . . . T Zoologie.
QUENEY . . . . . T Météorologie et dynamique atmosph.
GALLIEN . . . . . T Embryologie.
EICHHORN . . . . . T Botanique.
DE CUGNAC . . . . T Biologie végétale S.P.C.N.
Mlle CAUCHOIS . . . . T Chimie physique.
THELLIER . . . . . T Physique du globe.
PONCIN. . . . . T Mécanique générale.
DUBREIL. . . . . T Arithmétique et théorie des nombres.
QUELET . . . . . T Chimie organique.
CAGNIARD . . . . . T Géophysique appliquée.
CHAMPETIER . . . . T Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER . . . . . T Micropaléontologie.
JUNG . . . . . T Géologie.
TRILLAT . . . . . T Microscopie et Diffract. Électronique.
WIEMANN . . . . . T Chimie organique et structurale.
VASSY . . . . . T Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES . . . . . T Théorie physique.
AMIEL. . . . . T Chimie générale.
HOCART . . . . . T Minéralogie et cristallographie.
J.P. MATHIEU . . . . T Physique optique.
COUTEAUX . . . . . T Cytologie.
CHOQUET . . . . . T Théorie des fonctions et topologie
FELDMANN . . . . . T Biologie végétale marine.
JOST . . . . . T Physiologie comparée.
FORTET . . . . . T Calcul des probabilités et physique mathématiques.
SCHWARTZ . . . . . T Calcul différentiel et intégral.
CHOUARD . . . . . T Physiologie végétale.
MALAVARD. . . . . T Aviation (technique aéronautique).
BRELOT . . . . . T Analyse supérieure.
NORMANT . . . . . T Synthèse organique.
BENARD . . . . . T Chimie minérale.
DUGUÉ . . . . . T Statistique.
SOULAIRAC . . . . . T Psychophysiologie.
ULRICH . . . . . T Physiologie végétale appliquée.
KIRRMANN . . . . . T Théories chimiques.
CHADEFAUD . . . . . T Botanique.
Mlle LE BRETON . . . T Physiologie de la nutrition.
LELONG . . . . . T Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS . . . . . T Anatomie et histologie comparées.
EHRESMANN . . . . . T Topologie algébrique.

Francon	T	Physique S.P.C.N.
Glangeaud	T	Géographie physique, géologie, dynamique.
Dodement	T	Mathématiques MGP.
Pisot	T	Technique mathématique de la physique.
Roch	T	Géologie.
Schatzmann	T	Astrophysique.
Termier	T	Géologie générale.
Zamansky	T	Mathématiques générales.
Lennuier	T	Physique M.G.P.
Routhier	T	Géologie appliquée.
Mme Tonnelat	T	Physique théorique.
Dixmier	T	Mathématiques M.P.C.
Souchay	T	Chimie générale.
Aigrain	T	Électrotechnique.
Brusset	T	Chimie systématique.
M. Levy	T	Physique théorique des hautes énergies.
Mme Chaix	T	Chimie biologique.
Mme Hurel Py	T	Biologie végétale P.C.B.
Pannetier	T	Chimie générale.
Brun	T	Mécanique des fluides I.
Mme Dubreil	T	Mathématiques (Agrégation).
Mme Lelong	T	Mathématiques II E.N.S.
Bellair	T	Géologie S.P.C.N.
Cotte	T	Physique électricité
Dubois J.E.	T	Chimie organique.
Lamotte	T	Zoologie E.N.S.
Olmer	T	Énergétique générale.
Gauthier	T	Mécanique appliquée.
Barchewitz	T	Chimie physique.
Brossel	T	Physique atomique
Buser	T	Physiologie comparée.
Camus	T	Physiologie végétale.
Curien	T	Minéralogie et cristallographie.
Mme Charniaux-Cotton	T	Évolution des êtres organisés.
Possompes	T	Zoologie.
Pullmann	T	Chimie quantique.
Teillac	T	Physique nucléaire et radioactivité.
Ville	T	Économétrie.
Willemart	T	Chimie P.C.B.
Freymann	T	Recherches physiques.
Rollet	T	Chimie minérale.
Mlle Josien	T	Chimie S.P.C.N.
Chevalley	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
Germain	T	Mécanique théorique des fluides
Lucas G.	T	Géologie.
Allard	T	Chimie physique.
Berthelot	T	Physique des particules fondamentales.
Bricard	T	Météorologie.
Mme Albe-Fessard	T	Psycho-physiologie
M. Julia	T	Étude des molécules naturelles complexes.
Magat	T	Physico-chimie des rayonnements.
Mlle Quintin	T	Électrochimie.
Monod	T	Chimie du métabolisme.
De Possel	T	Analyse numérique
Charlot	T	Chimie analytique.
Chatelet	T	Chimie P.C.B.
Mattler	T	Physique S.P.C.N.
Bouissières	T	Radiochimie.
Mme Couture	T	Thermodynamique et Mécanique phys.
Franc	T	Biologie animale P.C.B.
Schnell		Botanique tropicale.
Stolkowski	T	Physiologie générale.
Acher	T	Chimie biologique.
Baudouin	T	Biologie animale P.C.B.
Beaumont		Biologie animale S.P.C.N.
Blamont		Géophysique ionosphère.
Boureau	T	Botanique.
Curie D.	T	Physique M .G.P.
Durand Delga	T	Géologie.
Heller	T	Physiologie végétale.
Tortrat	T	Calcul des probabilités.
Cailleux	T	Géologie S.P.C.N.
Magnan		Physique électricité
Daudel	T	Mécanique ondulatoire.
Mlle Fourcroy		Biologie végétale S.P.C.N.
Mme Choquet-Bruhat		Mécanique analytique et méc. céleste.
Mlle Veil	T	Physiologie générale.
Lwoff	T	Microbiologie.
Siestrunck	T	Mécanique physique et expérimentale.
Cabannes	T	Mécanique générale.
Caire		Géographie physique et géologie dynamique.
Comolet		Mécanique des fluides.
Delloue	T	Physique de l'exosphère.
Houillon		Biologie animale P.C.B.

Olivier		Anthropologie.
Samuel	T	Mathématiques (E.N.S. Jeunes filles).
Thiry	T	Mécanique céleste.
Abeles		Physique S.P.C.N.
Amat	T	Thermodynamique
Aubouin	T	Géologie.
Mme Benoit-Gueutal	T	Physique nucléaire et radio-activité.
Bougis		Biologie marine Villefranche. mer.
Bruhat	T	Mathématiques M.P.C.
Deheuvels	T	Mathématiques propédeutique.
Furon	T	Géologie S.P.C.N.
Mme Gans	T	Génétique.
Geneves		Biologie végétale P.C.B.
Guilbert		Physique C.U.S. Orléans.
Hupe	T	Pétrographie.
Hollande	T	Biologie générale.
Lions	T	Analyse numérique.
Maitte	T	Chimie organique
Nicolas		Géologie appliquée.
Panigel		Biologie générale.
Ravier		Pétrographie.
Roseau	T	Mécanique théorique des fluides.
Roubine		Électronique.
Silber	T	Chimie P.C.B.
Uebersfeld	T	Électronique.
Yvon	T	Théories physiques.
Hervé	T	Mathématiques.
Mme Pecker-Wimel	T	Astrophysique.
Balkanski		Physique M.P.C.
Le Corre	T	Électricité.
Nataf	T	Physique nucléaire et radioacti.
Échalier		Biologie animale P.C.B.
Barraud		Physiologie cellulaire.
Dars		Géologie structurale et appliquée.
Camefort	T	Botanique (agrégation).
Vichniewsky	T	Mécanique industrielle.
Blaquiere		Électronique.
Arnous	T	Physique théorique.
Tatibouet		Chimie (C.S.U. Orléans).
Malliavin	T	Mathématiques propédeutique.
Gaudemar		Chimie propédeutique.
Brousse	T	Mécanique théorique.
Rosch	T	Astronomie.
Guy	T	Physique expérimentale.
Lazard		Mathématiques M.P.C.
Morel P.		Physique M.P.C.
Arsac		Programmation.
Lefebvre		Chimie M.P.C.
Chapeville		Biochimie.
Benoit		Physique C.P.E.M.
Rio		Chimie C.P.E.M.
Jauzein		Géologie E.N.S.
Prévost G.		Biologie C.P.E.M.
Favard P.		Biologie C.P.E.M.
Mlle Ficini		Chimie C.P.E.M.
Lequeux		Astronomie.
Cohen Tannoudji		Physique atomique.
Tavernier		Physique C.P.E.M.
Durand M.		Biologie animale S.P.C.N.
Pascaud		Physiologie.
Mme Petit		Biologie animale C.P.E.N.
Cagnac		Physique agrégation.
Falk-Vairant		Physique nucléaire.
Rigaudy		Chimie S.P.C.N.
Sigwalt		Chimie S.P.C.N.
Fournet		Électricité générale.
Collongues		Chimie C.P.E.N.
Dubert		Biochimie.
Morel F.		Physiologie comparée.
Talbot		Génétique chimique.
Mme Nougarede		Botanique.
François		Zoologie.
Ivanoff		Océanographie physique.
Cadiot		Chimie organique.
Baruch		Physique propédeutique.
Nozières		Physique générale.
Bok		Physique propédeutique.
Slonimski		Génétique.
Krasner	T	Mathématiques.
Benzecri	T	Statistiques.
Vinh Mau		Physique M.G.P.
Duquesnes		Physique C.P.E.M.
Schutzenberger		Programmation.
Tremillon		Chimie M.P.C.
Fayard		Chimie M.P.C.
Buvet		Chimie C.P.E.M.
Authier		Physique M.P.C.
Picinbono	T	Physique C.P.E.M.
Bonnefille		Électrotechnique.
Mme Puisseux Dao		Biologie végétale.

Le Secrétaire général, ... R. Poullain.

A LA MÉMOIRE
DE JEAN ET DE MAX
GELOSO

Je remercie MM. les Prs Jost, Buser et Morel d'avoir accepté de faire partie de mon Jury.

Ce travail a été effectué dans le Laboratoire et sous la direction du Pr Jost à qui je suis heureux d'exprimer ma profonde reconnaissance. Le Pr Jost, m'ayant initié à la recherche, m'a proposé le sujet de cette thèse ; il m'a toujours aidé par ses conseils, ses critiques et ses suggestions.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534912_0025

FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE ET CORRÉLATIONS THYRÉOHYPOPHYSAIRES CHEZ LE FŒTUS DE RAT

par J.-P. Geloso,
Laboratoire de Physiologie Comparée,
Directeur : Professeur A. JOST.

SOMMAIRE

Introduction 5

I. — Présence d'hormones dans la thyroïde fœtale 5
II. — Développement de la thyroïde 6
III. — Présence d'hormones thyroïdiennes dans le plasma fœtal 9
IV. — Transfert des hormones thyroïdiennes de la mère au fœtus 10
V. — Relations entre la thyroïde et l'hypophyse 12

Chapitre I. — Méthodes générales 15

I. — Elevage 15
II. — Techniques opératoires 15
III. — Prélèvements 16
IV. — Traitement des échantillons 17
V. — Mesures de radioactivité 18

Chapitre II. — Production d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde du fœtus de Rat en fin de gestation. 19

I. — Composés iodés contenus dans la thyroïde fœtale 19
II. — Origine de la thyroxine contenue dans le plasma fœtal 20
A) Existence d'une sécrétion thyroïdienne fœtale 23
B) Transfert de la thyroxine maternelle endogène. 27
C) Discussion 28
III. — Conclusions 29

Chapitre III. — Analyses des corrélations thyréo-hypophysaires chez le fœtus de Rat en fin de gestation 31

I. — Rôle de l'hypophyse dans la production des hormones thyroïdiennes . 32
A) Synthèse de thyroxine par la thyroïde 32
B) Sécrétion de thyroxine dans le plasma 32
C) Discussion 35

II. — Action de la thyroxine exogène sur la production des hormones thyroïdiennes 37

A) Synthèse de thyroxine par la thyroïde 37
B) Sécrétion de thyroxine dans le plasma 37
C) Discussion 40

III. — Influence du régime alimentaire de la mère sur l'activité de la thyroïde fœtale 43

IV. — Conclusions 44

Chapitre IV. — Entrée en fonction de la thyroïde du fœtus de Rat 45

I. — Date et modalités de l'entrée en fonction de la thyroïde 45
II. — Rôle de l'hypophyse dans l'apparition des processus de différenciation 53

Chapitre V. — Rôle de l'hypophyse dans l'évolution du fonctionnement de la thyroïde du fœtus de Rat au cours de la gestation 61

I. — Evolution du fonctionnement de la thyroïde fœtale au cours de la gestation 62

II. — Influence de la décapitation sur le rapport T/P 65

III. — Analyse de la période comprise entre 20 jours et demi et 21 jours et demi 69

Conclusions générales 73

INTRODUCTION

Les premières données concernant le fonctionnement de la thyroïde du fœtus de Mammifères, remontent au début de ce siècle ; il a été établi que la thyroïde fœtale concentre les iodures (Fenger, 1912) et contient des substances physiologiquement actives (Hogben et Crew, 1923 ; Rumph et Smith, 1926). Pendant une assez longue période, ces recherches sont restées relativement peu nombreuses ; la raison en est, peut-être, l'absence d'un rôle physiologique bien défini de la thyroïde embryonnaire chez les Vertébrés autres que les Batraciens. Certaines observations cliniques ont toutefois suscité un regain d'intérêt : Dorff (1934) a suggéré que les principaux troubles dus à l'hypothyroïdisme congénital humain pourraient prendre naissance au cours de la vie fœtale. Cependant nos connaissances n'ont réellement progressé qu'à partir du moment où deux types de techniques ont été introduits dans l'étude de la thyroïde fœtale : d'une part l'emploi de l'iode radioactif (Gorbman et Evans, 1941, 1943), d'autre part l'intervention chirurgicale sur le fœtus (Jost, 1947 ; Wells, 1947).

Actuellement on dispose d'un nombre important de données concernant le fonctionnement embryonnaire de la thyroïde dans plusieurs groupes de Vertébrés (*).

L'analyse bibliographique qui va suivre est essentiellement consacrée aux Mammifères ; il ne sera fait allusion aux autres groupes que dans la mesure où les travaux qui les concernent, apportent une solution à certains problèmes ou en soulèvent de nouveaux.

L'étude d'une glande endocrine est plus complexe chez le fœtus que chez l'adulte. On peut, ainsi, rechercher si la thyroïde fœtale, comme la thyroïde adulte, est capable de produire des hormones et si cette production est sous contrôle hypophysaire. Mais, il s'agit d'un organe en voie de développement et il y a lieu d'analyser les modalités de sa différenciation ainsi que l'évolution de ses rapports avec l'hypophyse au cours de la vie fœtale. Enfin, il faut envisager la possibilité d'interrelations entre la mère et le fœtus, ce qui conduit à étudier la perméabilité du placenta aux hormones. Devant la diversité de ces problèmes, il nous a paru préférable de grouper les différentes données bibliographiques en fonction du sujet traité plutôt que de procéder à une énumération strictement chronologique.

I. — Présence d'hormones dans la thyroïde fœtale

La première donnée a probablement été fournie par Fenger en 1912 qui a pu isoler et doser l'iode de la thyroïde du fœtus de Mammifères. Une deuxième

(*) La plupart de ces travaux ont déjà été analysés dans les revues suivantes : Willier (1955); Mitskevich (1957); Waterman (1958); Jost (1961); Maraud et Stoll (1961); Dieterlen-Lievre (1963); Myant (1964); Geloso (1965).

étape a été franchie quelques années plus tard, lorsque l'on a acquis la preuve que cette glande contient des composés physiologiquement actifs, capables de provoquer la métamorphose de l'Axolotl (Hogben et Crew, 1923, chez le Veau) ou du têtard hypophysectomisé (Rumph et Smith, 1926, chez le Porc). Certains auteurs ont alors tenté d'analyser et de doser chimiquement ces composés. Elmer et Scheps (1935, chez l'Homme) et Rankin (1941, chez le Porc) mettent en évidence de la thyroxine et de la diiodotyrosine ; Wolff et coll. (1949) dosent l'iode hormonal (« thyroxine-like iodine ») dans la thyroïde du fœtus de Veau.

En 1941, Gorbman et Evans introduisent l'emploi du radioiode ^{131}I qui va permettre d'étudier la fixation des iodures plasmatiques par la thyroïde fœtale dans de nombreuses espèces : Rat (Gorbman et Evans, 1943 ; Vidovic, 1951 ; Mitskevich et Mamul, 1953 ; Mitskevich, 1957 ; Carpenter, 1958, 1959) ; Homme (Chapman et Corner, 1949 ; Hodges et coll., 1955) ; Lapin (Jost et coll., 1949 ; Mitskevich et Mamul, 1953 ; Waterman et Gorbman, 1956 ; Mitskevich, 1957) ; Hamster (Hansborough et Seay, 1951) ; Cobaye (Mitskevich et Mamul, 1953 ; Mitskevich, 1957) ; Mouton (Barnes et coll., 1957) ; Souris (Speert et coll., 1956 ; Jacobson et Brent, 1959).

Par l'histoautoradiographie de coupes de thyroïde, il a été possible de démontrer que cet iode était rapidement incorporé dans des molécules organiques. Les iodures étant éliminés au cours de la préparation des coupes histologiques, seul l'iode radioactif entré en combinaison organique peut impressionner l'émulsion sensible (Gorbman et Evans, 1943, chez le Rat ; Hansborough et Seay, 1951, chez le Hamster ; Mitskevich, 1957, chez le Cobaye, le Lapin et le Rat).

Gorbman, Roche et coll. (1951, 1952) ont effectué l'analyse chromatographique d'un hydrolysat de thyroïde de fœtus de Veau, après administration de ^{131}I à la mère. Ces auteurs ont pu, ainsi, mettre en évidence des iodures, des iodotyrosines (M.I.T. et D.I.T.) et de la thyroxine. Par la suite, la radiochromatographie a été largement utilisée et l'on trouvera dans le tableau I le bilan actuel des recherches effectuées sur différentes espèces.

II. — Développement de la thyroïde

A partir d'un certain stade de la gestation, variable selon les espèces, le tissu thyroïdien encore indifférencié s'organise en follicules et devient capable de produire des hormones (phase de différenciation) ; par la suite, les structures ainsi établies vont se développer (phase de maturation).

L'analyse de la première phase du développement thyroïdien pose trois questions :

TABLEAU I

NATURE DES COMPOSÉS IODÉS MARQUÉS PRÉSENTS DANS LA THYROIDE DU FŒTUS DE MAMMIFÈRES APRÈS ADMINISTRATION DE ^{131}I A LA MÈRE

ESPÈCE	DURÉE MOYENNE DE LA GESTATION	PÉRIODE DE LA GESTATION ÉTUDIÉE	COMPOSÉS IODÉS ISOLÉS PAR CHROMATOGRAPHIE (*)	AUTEURS
Chat	62-65 jours	50 jours au terme	I^-, M.I.T., D.I.T., T4	VERAIN et VERAIN, 1960
Homme	9 mois	19 à 28 semaines	I^-, M.I.T., D.I.T., T4, T3	YAMAZAKI et coll., 1959
Lapin	32 jours	17 jours au terme	I^-, M.I.T., D.I.T., T4	WATERMAN et GORBMAN, 1956
Mouton	145 jours	70 à 130 jours	I^-, M.I.T., D.I.T., T4, T3	GORBMAN et coll., 1957
Rat	21 jours	17 jours au terme	I^-, M.I.T., D.I.T., T4, T3	GELOSO, 1956, 1961; NATAF et SPEZ 1961
Singe	164 jours	75 à 150 jours	I^-, M.I.T., D.I.T., T4	PICKERING et coll., 1961
Souris	19-20 jours	17 jours au terme	I^-, M.I.T., D.I.T., T4	VAN HEYNINGEN, 1961
Veau	285 jours	près du terme	I^-, M.I.T., D.I.T., T4	GORBMAN, ROCHE et coll., 1951, 1952

(*) I^- : iodures; M.I.T. : monoiodotyrosine; D.I.T. : diiodotyrosine; T4 : thyroxine; T3 : 3, 5, 3′-triiodothyronine.

1° Existe-t-il une relation entre l'apparition des premiers follicules et le début de la synthèse hormonale ?

Rankin (1941) chez le Porc et Koneff et coll. (1949) chez le Veau ont décelé, par des méthodes chimiques, de l'iode hormonal à un stade du développement où la thyroïde ne présente, encore, ni follicule, ni trace de colloïde ; il serait intéressant de vérifier chez d'autres espèces si la différenciation biochimique précède effectivement la différenciation histologique.

2° Quelles sont les modalités de l'entrée en fonction de la thyroïde ?

Trunnel et Wade (1955), chez le Poulet, ont suggéré que les divers composés iodés (M.I.T., D.I.T., T4) apparaissent successivement au cours du développement et l'on peut se demander si il en est de même chez le fœtus de Mammifères.

3° L'entrée en fonction de la thyroïde est-elle déclenchée par l'hypophyse fœtale ?

L'hypophyse contrôlant l'intensité du développement de la thyroïde, une fois cette glande devenue fonctionnelle, il faudrait savoir si l'apparition des processus de différenciation est déclenchée par une stimulation hypophysaire ou si elle est autonome.

Les divers travaux se rapportant à ces problèmes seront cités et analysés dans le chapitre IV (p. 45).

La période comprise entre le moment où la thyroïde est devenue capable de synthétiser ses hormones et la fin de la gestation a fait l'objet d'études très détaillées chez le Veau et le Lapin.

Wolff et coll. (1949) ont dosé systématiquement les iodures, l'iode hormonal (thyroxine-like iodine) et non hormonal (non thyroxine-like iodine) contenus dans la thyroïde de fœtus de Veau âgés de 60 jours à 285 jours (terme). Leurs observations mettent en évidence les faits suivants :

1) le pourcentage d'iodures est semblable à celui que l'on peut observer dans une thyroïde adulte ;

2) la quantité d'iode organique (hormonal ou non) est fonction de divers paramètres caractérisant la croissance fœtale (poids corporel, longueur, âge) ;

3) l'accroissement pondéral de la thyroïde est insuffisant pour rendre compte de l'augmentation de son contenu en iode ; le pouvoir de concentration des iodures plasmatiques par le tissu thyroïdien s'élève donc progressivement au cours de la gestation. Dans de nombreuses espèces, on a montré en effet, que le taux de fixation de ^{131}I rapporté au poids de thyroïde augmentait avec l'âge du fœtus (cf. en particulier : Jost et coll., 1949, Waterman et Gorbman, 1956, chez le Lapin ; Vidovic, 1951, Carpenter, 1959, chez le Rat ; Jacobson et Brent, 1959, chez la Souris). Koneff et coll. (1949) ont complété cette étude sur le fœtus de Veau en comparant l'évolution de la concentration en iode dans la thyroïde et le développement des follicules. Entre 75 et environ 120 jours

le tissu thyroïdien acquiert une structure vésiculaire (vers 90 jours on constate la présence de follicules bien différenciés quoique très petits) ; pendant cette première période la concentration en iode reste constante. Au cours des mois suivants (120 à 205 jours) les follicules augmentent de taille et parallèlement la teneur en iode s'élève.

Jost et coll. (1949) et Jost (1953) ont fait chez le fœtus de Lapin des observations très comparables. Entre 18 et 19 jours (durée de la gestation : 32 jours) la glande est constituée par quelques follicules dépourvus de colloïde et par des cordons pleins. Entre 19 et 21 jours le nombre de follicules augmente et l'on y observe des traces de colloïde. A 22 jours la colloïde est devenue abondante ; or c'est entre 20 et 22 jours que l'affinité de la thyroïde pour l'iode radioactif subit une augmentation considérable. Pour Jost (1953) le stade de 22 jours représente un point de virage important dans le développement de la thyroïde. Ces premiers résultats ont été confirmés et précisés par Waterman et Gorbman (1956) qui ont étudié le métabolisme du radioiode par la thyroïde du fœtus de Lapin entre 15 jours et le terme : vers 15-16 jours (cordons pleins), le tissu thyroïdien concentre les iodures ; vers 17-18 jours (premiers follicules dépourvus de colloïde), il y a synthèse organique ; à partir de 20-21 jours (formation de la colloïde), on observe une augmentation progressive du métabolisme de ^{131}I par la glande.

III. — Présence d'hormones thyroïdiennes dans le plasma fœtal

Chez le fœtus, comme chez l'adulte, il a été établi depuis de nombreuses années qu'une partie de l'iode plasmatique se trouve sous forme organique. Après addition d'acide trichloracétique ou de $ZnSO_4$, NaOH au plasma, cet iode précipite avec les protéines (Protein bound iodine : P.B.I.) ; les extraits butanoliques de plasma lavés par une solution alcaline (Butanol extractable iodine : B.E.I.) ne contiennent que les hormones thyroïdiennes (Trevorow, 1939 ; Taurog et Chaikoff, 1948 ; Man et coll., 1951).

McClendon et McLennam (1939), étudiant le sang du cordon ombilical du nouveau-né humain, ont dosé l'iode hormonal sans, malheureusement, préciser leur technique de séparation ; les valeurs sont de l'ordre de 3 µg d'iode pour 100 ml de sang. Ce premier résultat a été confirmé et précisé par de nombreux travaux : Fischer et coll. (1964), entre autres, trouvent un B.E.I. égal à 4,2 µg / 100 ml de plasma. Chez le Singe, Pickering et coll. (1961) obtiennent des résultats très comparables et notent que la concentration du plasma fœtal en iode hormonal s'élève au cours de la gestation : 1,2 µg/100 ml à 75 jours p.c. et 4,5 µg/100 ml à 150 jours p.c. pour une durée de gestation de 164 jours.

Certains auteurs ont tenté d'apprécier la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, chez l'adulte, en mesurant le rapport des radioactivités globulaire et plasmatique $\left(\frac{H}{P}\right)$ après administration de radioiode ; Courrier et Zizine (1957, 1958) ont

appliqué ce test au fœtus de Lapin et de Rat. Chez le Rat les valeurs du rapport $\frac{H}{P}$ sont compatibles avec la présence de ^{131}I organique ; il n'en est pas de même chez le Lapin. Cependant MYANT (1958*b*), dans la même espèce, trouve dans le B.E.I. des concentrations d'iode de l'ordre de 1 à 2 µg /100 ml de plasma à 18 jours p.c. et 5,5 µg à 27 jours p.c. (durée de la gestation : 32 jours). MYANT et OSORIO (1959) après avoir injecté du ^{131}I à des lapines gestantes ont effectué l'électrophorèse du plasma des fœtus et observent un pic de radioactivité au niveau des protéines liant la thyroxine (T.B.P.).

La nature de cet iode organique a pu être précisée, chez quelques espèces, par chromatographie sur papier d'extraits butanoliques de plasma. GORBMAN, ROCHE et coll. (1951, 1952) ont, les premiers, identifié la radiothyroxine dans le plasma du fœtus de Veau à terme, après injection de ^{131}I à la mère. VERAIN et VERAIN (1960) ont confirmé ce résultat chez le Chat.

JOST, MANIEY et A. GELOSO (cf. JOST, 1961) utilisant des techniques analogues ont identifié de la thyroxine marquée dans le plasma du fœtus de Lapin. Mais ces auteurs ont été frappés par la discordance entre le pourcentage de la radiothyroxine isolée par chromatographie et celui du $PB^{131}I$ mesuré après précipitation des protéines par l'acide trichloracétique ; ce dernier étant toujours nettement plus élevé. Reprenant ce problème, JOST et VIGOUROUX (1965) grâce à de nouvelles techniques de séparations (VIGOUROUX et JOST, 1965) ont pu isoler, à côté des iodures et de la thyroxine, des iodoprotéines libérant après hydrolyse de la monoiodotyrosine.

La présence de thyroxine dans le plasma fœtal ne permet pas d'affirmer que la thyroïde du fœtus sécrète ses produits de synthèse, cette hormone pouvant provenir de la mère (le problème des échanges entre la mère et le fœtus sera analysé dans le paragraphe qui va suivre). Nous avons montré, chez le Rat (GELOSO, 1958, 1964), qu'en l'absence de la thyroïde maternelle, on retrouve de la radiothyroxine dans le plasma des fœtus, après administration de ^{131}I. Ces expériences seront décrites et discutées dans le chapitre II, page 23.

MEYNIEL et coll. (1954) avaient, auparavant, établi l'existence d'une sécrétion thyroïdienne chez l'embryon de Poulet.

IV. — Transfert des hormones thyroïdiennes de la mère au fœtus

Ce problème a donné lieu à diverses recherches qu'il est commode de classer selon la technique utilisée.

1° Mise au repos de la thyroïde fœtale par l'administration d'hormones thyroïdiennes à la mère.

Ces expériences reposent sur l'existence, chez le fœtus, de corrélations thyréo-hypophysaires (cf. paragraphe suivant, p. 12) : un excès de thyroxine dans le plasma du fœtus entraîne une mise au repos de la thyroïde en inhibant la sécrétion d'hormone thyréotrope.

Courrier et Aron (1929, chez le Chien et le Cobaye) font ingérer des thyroïdes à des femelles gestantes et, n'observant aucune modification de la thyroïde fœtale, concluent à l'imperméabilité du placenta aux hormones thyroïdiennes. Par contre, un résultat positif est enregistré par Noumura (1959), chez le Rat, avec de fortes doses de thyroxine (50 µg par jour).

2° Inhibition de l'hypertrophie de la thyroïde fœtale induite par les antithyroïdiens.

La réponse de la thyroïde du fœtus aux substances goitrogènes est due à l'intervention de l'hypophyse fœtale (cf. p. 13). Divers auteurs ont tenté d'empêcher le développement d'un goître chez le fœtus, en administrant de la thyroxine ou de la triiodothyronine aux mères traitées par les antithyroïdiens. Les résultats sont assez variables suivant l'espèce étudiée, la nature de l'hormone (T4 ou T3) et la dose injectée (entre 15 et 200 µg par jour).

Chez le Cobaye : inhibition partielle avec T4 (Peterson et Young, 1952 ; Mitskevich, 1957) ; nulle avec T3 (Postel, 1957).

Chez le Rat : action positive des deux hormones (Hoskins et coll., 1958 ; Knobil et Josimovitch, 1959 ; Noumura, 1959 ; Hamburgh et coll., 1962), la T3 étant plus active que la thyroxine.

Chez le Lapin : Krementz et coll. (1957) n'observent pas d'inhibition en injectant de la thyroxine. Un résultat opposé est rapporté par Mitskevich en 1957.

Les hormones thyroïdiennes injectées à la mère paraissent capables de s'opposer dans une certaine mesure à l'action des antithyroïdiens sur la thyroïde fœtale à condition d'utiliser de fortes doses.

3° Injection d'hormones marquées par ^{131}I à la mère.

A la suite des premiers essais de Joliot, Courrier, Horeau et Sue (1944), on a administré à la mère des iodothyronines marquées et recherché leur présence dans le plasma fœtal. Ces travaux ont porté sur de nombreuses espèces : Homme (Grumbach et Werner, 1956 ; Myant, 1958 *a*) ; Lapin (Hall et Myant, 1956 ; Friis et Hall, 1957 ; Myant, 1958 *b*) ; Cobaye (Hirvonen et Lybeck, 1956 ; Postel, 1957) ; Rat (Nataf et coll., 1956 ; Roy et Kobayashi, 1962) ; Souris (Carteret et Delost, 1964). Contopoulos et coll. (1964) ont entrepris une étude comparative de la perméabilité du placenta à la radiothyroxine chez le Mouton, le Cobaye, le Furet, le Lapin, le Rat et le Porc.

Dans toutes les espèces étudiées, le sang du fœtus devient rapidement radioactif après l'injection d'hormones marquées à la mère ; la radiothyroxine a pu être identifiée chez presque toutes les espèces à l'exception du Mouton et du Porc où seuls les iodures ont été décelés. Ce transfert reste très limité et son intensité dépend du stade de la gestation : chez le Lapin, le rapport des concentrations de thyroxine marquée dans le plasma fœtal et maternel $\left(\text{rapport } \frac{\text{Fœtus}}{\text{Mère}}\right)$ est au bout de 24 heures de 0,05 à 17 jours p.c. et de 0,3 la veille de l'accouchement (Myant, 1958 *b*).

Les résultats concernant la T_3-^{131}I sont variables : chez le Rat, elle semble passer aisément de la mère au fœtus (Nataf et coll., 1956 ; Roy et Kobayashi, 1962) ; par contre le placenta du Cobaye paraît imperméable à cette hormone (Postel, 1957).

Pour affirmer qu'il y a réellement transfert de thyroxine, encore faut-il être certain que l'hormone marquée retrouvée dans le plasma fœtal n'a pas été synthétisée par la thyroïde du fœtus à partir des iodures radioactifs libérés par dégradation de la thyroxine exogène. Carteret et Delost (1964), chez la Souris, retrouvent dans le plasma du fœtus la radiothyroxine injectée à la mère à un stade de la gestation où, d'après Van Heyningen (1961), la thyroïde fœtale n'est pas encore fonctionnelle ; Contopoulos et coll. (1964) effectuent les prélèvements quelques minutes seulement après l'injection de T_4-^{131}I. Mais deux expériences sont particulièrement démonstratives :

London et coll. (1963), chez le Cobaye, perfusent le placenta laissé *in situ* dans l'utérus ; après avoir injecté de la radiothyroxine à la mère, ils en retrouvent une faible fraction dans le liquide de perfusion. Pickering et coll. (1964), chez le Singe, observent qu'après injection de T_4-^{131}I à la mère, la radioactivité spécifique ($^{131}I/\mu g\ ^{127}I$) de la thyroxine est plus grande dans le plasma fœtal que dans la thyroïde fœtale, ce qui indique que l'hormone ne provient pas uniquement de la thyroïde du fœtus.

4° Administration de thyroxine à la mère et dosage de l'iode hormonal dans le plasma fœtal.

Certains auteurs ont tenté de modifier la concentration en iode hormonal du plasma fœtal en injectant de la thyroxine à la mère. Carr et coll. (1959) injectent des doses importantes de thyroxine à des chiennes gestantes et observent une très nette augmentation du P.B.I. et du B.E.I. dans le plasma des chiots nouveaunés. Ces faits ont été confirmés par Fischer et coll. (1964) chez la femme.

V. — Relations entre la thyroïde et l'hypophyse

En 1926 Rumph et Smith provoquent la métamorphose de têtards hypophysectomisés en leur injectant un extrait d'hypophyse de fœtus de Porc, démontrant ainsi la présence d'une substance thyréostimulante dans la glande fœtale. Aron (1930, 1933) apporte deux faits nouveaux :

1) la thyréostimuline administrée à la femelle gestante (Cobaye) est sans effet sur la thyroïde fœtale, ce qui rend improbable la possibilité d'un contrôle hypophysaire maternel ;

2) la thyréostimuline administrée directement aux fœtus entraîne une hypertrophie de la thyroïde, ce qui indique que le tissu thyroïdien du fœtus est sensible à l'hormone hypophysaire. Ce premier résultat a été confirmé, chez le Rat par Sethre (1950) et Sethre et Wells (1951).

Par la suite divers auteurs ont recherché si, chez le fœtus, la privation d'hypo-

physe avait des conséquences sur le développement de la thyroïde. Les premières expériences de ce genre ont été effectuées sur l'embryon de Poulet : Fugo et Witschi (1938) et Fugo (1940) observent un retard du développement thyroïdien après ablation chirurgicale de l'hypophyse. Ce n'est que dix ans plus tard que des recherches analogues ont été entreprises sur le Mammifère.

Raynaud et Frilley (1948) détruisent l'hypophyse du fœtus de Souris en irradiant la région céphalique au moyen des Rayons X et constatent que la différenciation de la glande est retardée. Cependant, ces auteurs n'excluent pas la possibilité que la thyroïde ait été endommagée par le rayonnement.

Une technique chirurgicale introduite par Jost en 1949 a permis d'obtenir des résultats plus probants. L'hypophyse est supprimée grâce à une décapitation partielle *in utero* : la section passant à travers la fente buccale respecte la mâchoire ce qui évite de léser la thyroïde (Jost et coll., 1949, 1952 chez le Lapin ; Jost, 1953, chez le Lapin et le Rat). D'autres auteurs (Sethre, 1950, Sethre et Wells, 1951) ont utilisé une technique de décapitation comparable, mais le fœtus opéré est laissé dans la cavité abdominale de la mère, hors de l'utérus.

Chez le fœtus de Lapin privé d'hypophyse à 19 jours et sacrifié entre 21 et 29 jours, la captation de l'iode radioactif, mesurée par le rapport radioactivité par milligramme de thyroïde /radioactivité par milligramme de sang, est beaucoup plus faible que chez les témoins (Jost et coll., 1949, 1952). En l'absence d'hypophyse le développement thyroïdien n'est pas normal (réduction du nombre de follicules et de la quantité de colloïde), cependant la différenciation morphologique de la glande n'est pas arrêtée : un fœtus a été décapité à 19 jours de telle manière que le plan de section coupe la thyroïde en deux fragments, l'un étant enlevé avec la tête, l'autre restant *in situ ;* 9 jours plus tard le fragment laissé en place présente un aspect histologique nettement plus évolué qu'à 19 jours (Jost, 1953).

Des résultats comparables ont été obtenus, chez le Hamster (Foote et Foote, 1949 ; Foote, 1955). Chez le Rat, Sethre (1950) n'observe pas de différence entre les thyroïdes des fœtus décapités et celles des témoins, cependant, chez la même espèce, Jost (1953, 1957 *a* et *b*) et Noumura (1959) constatent un net retard du développement thyroïdien après ablation de l'hypophyse ; Hwang et Wells (1959 *a*) signalent une légère réduction du volume de la thyroïde des fœtus décapités. Chez le fœtus humain dépourvu d'hypophyse, le volume de la thyroïde est réduit (Edmonds, 1950 ; Brewer, 1957).

Les effets de l'ablation de l'hypophyse peuvent être entièrement compensés par l'administration de T.S.H. aux fœtus opérés (Hwang et Wells, 1959 *a*, Noumura 1959).

Un autre aspect du rôle de l'hypophyse a été mis en évidence lorsque Hugues (1944) a observé que l'administration d'antithyroïdiens à la ratte gestante provoque une hypertrophie des thyroïdes fœtales ; il en est de même si la mère a été préalablement hypophysectomisée, ce qui exclut toute participation de l'hormone thyréotrope maternelle (Nikitovitch et Knobil, 1955 ; Noumura, 1959). Il faut donc admettre que la réponse de la thyroïde fœtale aux goitrogènes est due à l'intervention de l'hypophyse fœtale ; en effet, les antithyroïdiens ne dévelop-

pent plus de goître chez les fœtus partiellement décapités ou injectés de thyroxine (Jost, 1955, 1957 *a* et *b*, 1959 ; Noumura, 1959). Ces résultats conduisent à penser que chez le fœtus comme chez l'adulte, il existe des mécanismes de corrélation thyréo-hypophysaire.

Hwang et Wells (1959 *a* et *b*) ont apporté d'autres arguments en faveur de l'existence de telles corrélations. Ces auteurs ont étudié, chez le fœtus de Rat en fin de gestation, d'une part les effets de l'ablation de l'hypophyse, de l'injection d'hormones thyroïdiennes (T4 ou T3) et de thyréostimuline sur la thyroïde, d'autre part les effets de la thyroïdectomie et de l'injection de thyroxine sur l'hypophyse. Les résultats de ces expériences peuvent se résumer ainsi :

1) l'ablation de l'hypophyse entraîne une légère diminution du volume thyroïdien ;

2) la thyroxine exogène (ou la T3) entraîne une réduction du volume de la thyroïde et du diamètre des follicules ainsi qu'une diminution du nombre de cellules basophiles dans l'hypophyse ;

3) la thyroïdectomie provoque une nette augmentation du nombre des cellules basophiles de l'hypophyse ;

4) l'hormone thyréotrope compense les effets de la triiodothyronine et de la décapitation partielle sur la thyroïde.

***

Cette brève revue des travaux antérieurs consacrés à la thyroïde fœtale, conduit à faire certaines remarques qui sont à l'origine des recherches que nous avons entreprises chez le fœtus de Rat.

1) De très nombreux auteurs ont étudié le contenu en iode hormonal de la thyroïde et du plasma fœtal ainsi que le transfert de thyroxine exogène de la mère au fœtus. Par contre, on ne disposait, chez les Mammifères, d'aucune preuve directe démontrant que la thyroïde du fœtus est capable de sécréter ses produits de synthèse dans le sang.

2) L'existence de corrélations entre l'hypophyse et la thyroïde a été clairement établie à partir de données presque essentiellement d'ordre histologique et il nous a paru intéressant de reprendre ce problème du point de vue de la production des hormones thyroïdiennes.

3) En ce qui concerne le développement thyroïdien, nous avons déjà fait allusion aux diverses questions que pose la différenciation de la glande : relation entre la formation des premiers follicules et le début de la synthèse hormonale ; modalité de l'établissement de cette synthèse ; rôle de l'hypophyse dans le déclenchement des processus de différenciation. De plus, les premiers résultats obtenus par Jost et coll. (1949, 1952) chez le fœtus décapité justifiaient une analyse détaillée des rapports entre l'hypophyse et la thyroïde au cours du développement.

CHAPITRE I

MÉTHODES GÉNÉRALES

I. — Élevage

Les rattes utilisées au cours de cette étude sont de la souche Wistar C F du C.N.R.S. et proviennent d'un élevage particulier. Pendant leur séjour au Laboratoire (2 à 3 mois), ces animaux ont reçu l'un ou l'autre des deux régimes alimentaires suivants :

1) Aliment du commerce (UAR) pour Rat et salade. Ce régime est particulièrement riche en iode ; les dosages par activation aux neutrons thermiques donnent des concentrations de l'ordre de 1 mg (900 µg) par 100 g de biscuit (*).

2) Blé (*ad libitum*) et, deux fois par semaine, salade et pain complet ; la teneur en iode du blé est d'environ 1 µg par 100 g.

La température ambiante de l'animalerie est de 23 °C ± 2 °C.

Les femelles sont mises en présence des mâles le soir à 19 heures jusqu'au lendemain 9 heures. Le jour où les spermatozoïdes sont décelés dans les frottis vaginaux est compté comme jour 0 *post-coïtum*.

Nous admettons que le début de la gestation se situe à 2 heures ± 7 heures dans la nuit de la mise aux mâles. Dans ces conditions un fœtus, prélevé à 16 heures 18 jours après la mise en évidence des spermatozoïdes, est âgé de 18 jours 14 heures ± 7 heures. Signalons que certains auteurs (Hall et Kaan, 1942 ; Carpenter, 1959) accordant 24 heures pour la fécondation, comptent comme jour 0, le lendemain du jour où les spermatozoïdes ont été observés.

Les femelles gestantes accouchent, en général, dans la nuit entre 21 jours 18 heures et 22 jours 8 heures.

II. — Techniques opératoires

Toutes les opérations ont été effectuées sous anesthésie à l'éther.

1° Thyroïdectomie de la mère.

Nous avons suivi le mode opératoire décrit par Poumeau-Delille (1953), à la différence près qu'il nous a paru préférable de ligaturer les artères thyroïdiennes supérieures avant l'ablation de la thyroïde plutôt que d'assurer l'hémostase par cautérisation du pédoncule vasculaire.

(*) Nous remercions vivement le Dr Comar qui a eu l'amabilité d'effectuer ces dosages.

2° Ablation de l'hypophyse fœtale (décapitation partielle).

Les fœtus ont été privés d'hypophyse par décapitation selon la technique de Jost décrite en détail *in* Jost (1947, 1951), Jacquot (1958), Cohen (1963). Précisons que lorsque l'on veut conserver intacte la thyroïde, il est nécessaire de laisser en place la mâchoire inférieure du fœtus (décapitation partielle : Jost et coll., 1949, 1952 ; Jost, 1951, 1953), la décapitation totale (section au niveau du cou) risquant soit de léser, soit d'éliminer la glande.

3° Thyroïdectomie du fœtus.

La technique de l'ablation de la thyroïde fœtale *in utero* a été mise au point par Jost, chez le Lapin (Jost et Jacquot, 1955 ; Jost et Picon, 1958) et appliquée au fœtus de Rat par Picon (1961).

Dans un premier temps la tête du fœtus est extériorisée, comme si l'on désirait procéder à une décapitation totale. La tête est rejetée en arrière et maintenue dans cette position par un crochet piqué à l'intérieur de la bouche, dans la mâchoire inférieure. La peau est incisée sous loupe binoculaire, les parotides séparées et réclinées latéralement à l'aide de deux fins tampons d'ouate. Le muscle sterno-hyoïdien est sectionné et la portion de la trachée où se trouve la thyroïde enlevée en évitant dans la mesure du possible de léser les carotides (il serait possible de prélever sélectivement la glande, mais les risques de laisser en place du tissu thyroïdien sont grands). Après hémostase, la peau est suturée (1 point) et la tête réintroduite dans l'utérus.

Cette opération a été effectuée sur des fœtus âgés de 19 ou 20 jours et demi.

Hwang et Wells (1959 *b*) ont, aussi, pratiqué l'ablation de la thyroïde du fœtus de Rat, âgé de 20 jours p.c., en laissant le fœtus opéré, dans la cavité abdominale de la mère, hors de l'utérus.

4° Injections.

Les fœtus ont été injectés au travers de l'utérus sous la peau du dos, le volume administré étant, dans tous les cas, égal à 1/40 ml.

Les substances injectées sont les suivantes :

Thyréostimuline Choay ou « Endo » (procédé Organon), soit en suspension huileuse (huile d'olive neutre), soit en solution aqueuse ;

d - l Thyroxine Roche, soit en suspension aqueuse (ClNa à 9 ‰), soit en solution alcaline (NaOH 10^{-3}N).

Le radioiode ^{131}I sans entraîneur est injecté à la mère par voie sous-cutanée ou intraveineuse ; dans ce dernier cas on dénude la veine saphène (face interne de la cuisse), sous légère anesthésie à l'éther.

III. — Prélèvements

La mère étant anesthésiée, le fœtus est sorti de l'utérus en le laissant relié au placenta resté *in situ* ; son sang est prélevé à l'aide d'une pipette de verre héparinée soit au niveau du creux axillaire (fœtus âgés de 19 à 21 jours et demi),

soit directement dans le cœur mis à nu (16 à 18 jours et demi) et transvasé dans un tube hépariné.

Le cordon ombilical est alors sectionné et le fœtus pesé ; la thyroïde est prélevée sous loupe binoculaire et pesée. Après centrifugation du sang, le plasma est séparé et pesé.

Lorsque les prélèvements sur le fœtus sont achevés, le sang de la mère est recueilli par ponction cardiaque (thorax ouvert) et centrifugé ; le plasma est séparé et pesé. La thyroïde est prélevée, disséquée et pesée.

Le poids corporel des fœtus (entiers ou décapités) est corrigé en fonction de la quantité de sang prélevée. En ce qui concerne les fœtus décapités, le poids que nous avons fait figurer dans les tableaux est en outre corrigé pour la tête :

$$\text{P corrigé pour la tête} = \text{P mesuré} \times \frac{\text{P des témoins entiers}}{\text{P des témoins sans tête}} \quad (\text{P} = \text{Poids coporel en g}).$$

IV. — Traitement des échantillons

1° Séparation de l'iode organique plasmatique.

La radioactivité de l'échantillon de plasma (50 à 200 mg) étant mesurée, on ajoute I goutte d'une solution ammoniacale d'entraîneurs (IK : 30 mg ; T4 : 300 µg ; T3 : 300 µg dans 1 ml de NH_4OH,N). L'iode organique est précipité avec les protéines par 1 ml d'acide trichloracétique à 10 p. 100, les iodures restant en solution. Après centrifugation, le précipité est lavé quatre fois avec 0,5 ml d'acide trichloracétique à 5 p. 100.

2° Chromatographie du plasma.

Deux techniques d'extraction des composés iodés du plasma ont été utilisées :

a) *Extraction par le* n. *butanol.*

A l'échantillon de plasma (50 à 200 mg) on ajoute les entraîneurs et 1 ml de butanol ; après centrifugation, le butanol est recueilli à l'aide d'une pipette Pasteur. Cette opération est répétée jusqu'à l'obtention d'un précipité de protéine fin et pulvérulent (Trevorow, 1939). Les différentes fractions de butanol sont réunies (volume total : 3 à 4 ml) et évaporées à sec, sous vide. Le résidu est repris par II gouttes de NH_4OH,2N et déposé sur du papier Whatman n° 1.

b) *Extraction par l'alcool éthylique absolu* (*modifiée d'après Trevorow*, 1939).

On ajoute au plasma les entraîneurs et environ 4 ml d'alcool éthylique absolu à — 20°C. Après centrifugation le précipité est lavé trois fois avec 1 ml d'alcool. Les extraits alcooliques sont mélangés et évaporés à sec sous vide.

c) *Chromatographie.*

La séparation des composés iodés est effectuée par chromatographie ascendante en butanol ammoniacal (*n.* butanol saturé par NH_4OH, 2N) à la tempé-

rature de 20 °C ± 1 °C. On arrête la chromatographie lorsque le front du solvant est à environ 30 cm de l'origine. Les « taches » d'entraîneurs sont révélées par pulvérisation d'une solution de Ninhydrine (Ninhydrine : 200 mg ; acide acétique : 10 ml ; butanol : 90 ml).

3° Thyroïdes.

Les thyroïdes sont broyées sur poudre de verre dans 1 ml d'une solution de NH_4Cl à 1 p. 100 ajustée à pH 8,4 par addition de NH_4OH, N. On ajoute environ 5 mg de trypsine (préparation lyophilisée Choay) ; l'hydrolyse est poursuivie pendant 72 heures à 38 °C.

Après addition d'une goutte d'une solution d'entraîneurs (I.K. : 30 mg ; M.I.T. : 200 µg ; D.I.T. : 200 µg ; T4 : 300 µg ; T3 : 300 µg dans 1 ml de NH_4OH,N) les composés libérés par l'hydrolyse sont extraits par le butanol chlorhydrique (1 ml de ClH, N pour 100 ml de *n.* butanol). A l'hydrolysat on ajoute 1 ml de butanol acide ; le mélange est centrifugé et l'on recueille à l'aide d'une pipette Pasteur le surnageant (butanol) ; cette opération est répétée trois fois. Les extraits butanoliques sont réunis et évaporés à sec sous vide. Le résidu est redissout dans IV gouttes de NH_4OH, 2N que l'on répartit de manière égale sur 2 feuilles de papier Whatman n° 1 : l'une pour la chromatographie en butanol ammoniacal, l'autre pour la chromatographie en butanol acétique (*n.* butanol : 78 ; eau : 17 acide acétique : 5).

V. — Mesures de radioactivité

Initialement les comptages ont été effectués à l'aide d'un compteur de Geiger-Müller à fenêtre mince (environ 1,5 mg /cm²) ; par la suite nous avons disposé d'un scintillateur « cristal puits ».

La durée des comptages a varié entre 1 minute et 30 minutes selon la radioactivité de l'échantillon ; chaque mesure a été répétée 3 fois.

La radioactivité de l'iode organique plasmatique précipité avec les protéines par l'acide trichloracétique est rapportée à la radioactivité totale de l'échantillon de plasma :

$$\text{PB } ^{131}\text{I } \% = \frac{\text{radioactivité du précipité}}{\text{radioactivité du plasma}} \times 100$$

Les chromatogrammes sont découpés en bandes de 1 cm de large ; la radioactivité de chaque centimètre est mesurée et rapportée à la radioactivité totale du chromatogramme. Pour déterminer le pourcentage de radioactivité au niveau d'une substance donnée (thyroxine par ex.), on a additionné les comptages de chacun des centimètres correspondant à la « tache » : cependant, dans le cas où la radioactivité était faible, on a recompté l'ensemble de ces bandes :

$$\text{T4} - ^{131}\text{I } \% = \frac{\text{radioactivité des bandes de 1 cm correspondant à la tache de T4}}{\text{radioactivité du chromatogramme}} \times 100$$

Les calculs statistiques (comparaison de moyennes, intervalle de confiance, corrélation) ont été effectués d'après Snedecor (1956).

CHAPITRE II

PRODUCTION D'HORMONES THYROÏDIENNES PAR LA THYROÏDE DU FŒTUS DE RAT EN FIN DE GESTATION

En fin de gestation, la thyroïde du fœtus de Rat présente une structure comparable à celle d'une glande adulte, ce qui nous a conduit à rechercher si, à une telle image histologique, correspondait effectivement une production d'hormones.

En premier lieu, nous avons étudié la cinétique de la formation des divers acides aminés iodés dans la thyroïde fœtale puis nous avons tenté d'établir si les produits de la synthèse hormonale étaient libérés dans le plasma.

I. — Composés iodés contenus dans la thyroïde fœtale

A) Matériel et méthodes.

Des femelles gestantes, nourries depuis environ deux mois avec l'aliment U.A.R. pour Rat, ont été sacrifiées à 21 jours *post coitum*, entre 16 heures et 18 heures.

Le radioiode (50 μc) leur a été injecté entre 1 heure et 18 heures avant le sacrifice, soit par voie intraveineuse pour les temps courts (de 1 heure à 6 heures), soit par voie sous-cutanée pour les temps longs (de 9 heures à 18 heures). Les produits de l'hydrolyse trypsique des thyroïdes fœtales et maternelles ont été chromatographiés en butanol ammoniacal et en butanol acétique.

On a souvent groupé les glandes de plusieurs fœtus.

B) Résultats.

Les données expérimentales sont présentées dans les tableaux II (Fœtus) et III (Mères). Nous avons indiqué, d'une part le temps écoulé entre l'injection de ^{131}I et le sacrifice, d'autre part, pour une durée donnée :

— le nombre d'expériences, c'est-à-dire le nombre d'extraits thyroïdiens analysés ;

— le nombre total de fœtus utilisés ;

— la moyenne et, entre parenthèses, les valeurs extrêmes de la radioactivité mesurée au niveau des différentes fractions iodées et exprimée en pour cent de la radioactivité totale du chromatogramme.

L'étude de ces résultats conduit à plusieurs remarques.

1) Dans les hydrolysats de thyroïdes fœtales, on peut identifier des iodotyrosines (M.I.T. et D.I.T.) et des iodothyronines (T4 et T3).

2) Le pourcentage des iodures décroît légèrement en fonction du temps écoulé après l'injection de ^{131}I. Il en est de même, et d'une manière plus accentuée, pour celui de la D.I.T. ; par contre le pourcentage de la M.I.T. reste pratiquement constant. Le taux de la thyroxine s'élève jusqu'à représenter au bout de 18 heures, le tiers de la radioactivité totale de la glande (tabl. II).

3) Les thyroïdes fœtales synthétisent la thyroxine nettement plus vite que les thyroïdes maternelles (fig. 1).

C) **Discussion et conclusions.**

1) *Nature des composés iodés isolés dans l'hydrolysat de thyroïde fœtale.*

On peut identifier dans la thyroïde du fœtus de Rat des iodures, de la monoiodotyrosine, de la diiodotyrosine, de la thyroxine et de la triiodothyronine ; les quatre premiers constituants avaient déjà été isolés par Gorbman, Roche et coll., 1951, 1952, dans la thyroïde du fœtus de Veau.

Chez le Rat, Sfez et Nataf (1960) ont obtenu, 19 heures après l'injection de ^{131}I, des résultats qualitativement comparables aux nôtres ; par contre la répartition de la radioactivité est notablement différente : les iodures représentent 12 à 25 p. 100 de la radioactivité totale, le rapport $\frac{\text{M.I.T.}}{\text{D.I.T.}}$ est toujours supérieur à 1, enfin le taux de $T4 - ^{131}I$ est faible $\left(\frac{T4}{I^-} = 0{,}5\right)$. Il se peut que ces différences soient dues aux conditions d'élevage et plus particulièrement à l'alimentation. Leloup et Lachiver (1955) ont montré, chez le Rat adulte que la teneur en iode du régime avait une influence sur la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et nous verrons, ultérieurement, qu'il semble en être de même chez le fœtus.

2) *Comparaison entre les thyroïdes fœtales et les thyroïdes maternelles.*

Gorbman, Roche et coll. (1951, 1952) ont observé que 24 heures après l'injection de radioiode à des vaches en fin de gestation, le taux de radiothyroxine est plus élevé dans la thyroïde fœtale que dans celle de la mère. Waterman et Gorbman (1956) obtiennent des résultats analogues chez le Lapin. Chez le Rat, quel que soit le temps écoulé après l'injection de ^{131}I, la proportion de thyroxine marquée est toujours plus élevée dans la thyroïde du fœtus.

Ces faits traduisent une thyroxinogenèse plus rapide chez le fœtus que chez la mère ; Gorbman, Roche et coll. ont suggéré que l'hypophyse fœtale pourrait être à l'origine de ces différences et nous verrons, ultérieurement, qu'il en est bien ainsi.

II. — Origine de la thyroxine contenue dans le plasma fœtal

Il convient de préciser si la thyroxine contenue dans le plasma fœtal provient de la thyroïde fœtale, du plasma maternel, ou de ces deux sources à la fois.

D'autre part, on ne peut rejeter *a priori* une origine fœtale extrathyroïdienne,

TABLEAU II

CHROMATOGRAPHIE DES HYDROLYSATS DE THYROÏDES DE FŒTUS DE RATS AGÉS DE 21 JOURS ET DEMI APRÈS ADMINISTRATION DE ^{131}I A LA MÈRE (1)

TEMPS ÉCOULÉ APRÈS ^{131}I	NOMBRE D'EXPÉRIENCES	NOMBRE DE FŒTUS	% DE LA RADIOACTIVITÉ TOTALE DU CHROMATOGRAMME (2)				
			I^-	M.I.T.	D.I.T.	T_4	T_3
3 heures	2	7	11,3 (10,0-12,6)	23,7 (23,6-23,7)	50,0 (48,0-52,0)	non décelable	non décelable
6 heures	4	14	9,5 (8,5-11,8)	20,0 (19,5-20,8)	40,4 (35,8-46,8)	9,7 (8,3-10,2)	2,7 (2,0-3,5)
9 heures	8	24	8,2 (6,6-10,3)	23,2 (19,6-25,3)	38,6 (34,2-44,9)	14,1 (12,0-17,1)	2,2 (1,8-2,9)
12 heures	3	8	8,3 (7,7-9,0)	24,4 (23,2-25,9)	34,7 (32,1-37,0)	18,0 (16,6-19,8)	2,8 (2,0-3,1)
18 heures	5	8	7,1 (5,7-8,6)	19,0 (16,1-22,6)	31,7 (27,5-34,3)	29,7 (25,8-36,6)	4,0 (3,3-5,0)

(1) Mêmes symboles que pour le tableau précédent.
(2) Moyennes et, entre parenthèses, valeurs extrêmes.

TABLEAU III

CHROMATOGRAPHIE DES HYDROLYSATS DE THYROÏDES MATERNELLES (*)

TEMPS ÉCOULÉ APRÈS ^{131}I	NOMBRE DE CAS	% DE LA RADIOACTIVITÉ TOTALE DU CHROMATOGRAMME				
		I^-	M.I.T.	D.I.T.	T_4	T_3
3 heures	2	13,3 (12,9-13,6)	29,3 (28,2-30,3)	51,2 (49,0-53,4)	non décelable	non décelable
6 heures	2	11,0 (9,0-13,0)	26,2 (25,7-26,7)	48,2 (47,0-49,4)	7,1 (6,1-8,1)	1,4 (1,0-1,8)
9 heures	1	8,7	23,4	50,8	8,6	2,1
12 heures	2	9,1 (8,7-9,5)	30,1 (27,0-33,1)	34,2 (32,1-36,3)	12,5 (11,3-13,6)	4,4 (4,0-4,8)

(*) Cf. tableau II.

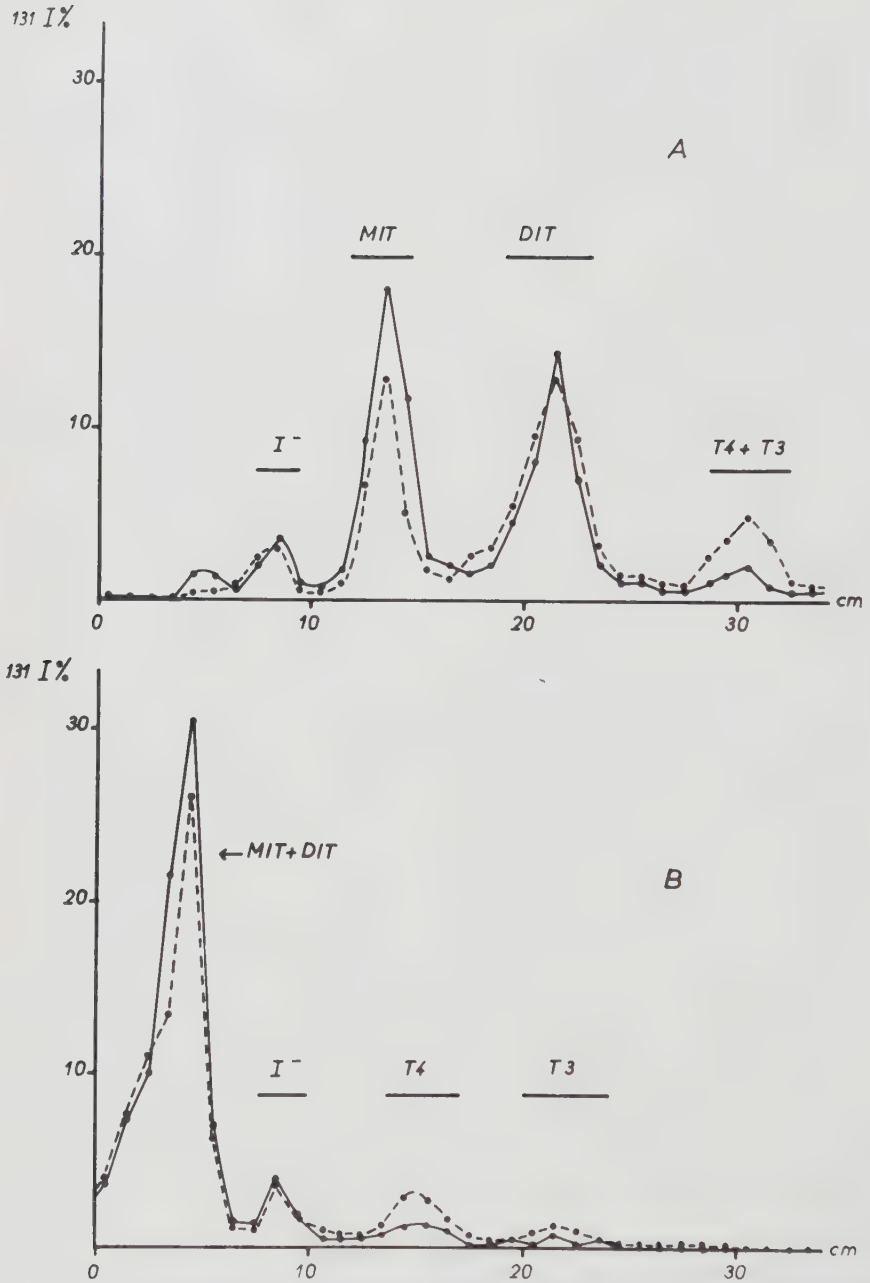

FIG. 1. — Chromatographie d'hydrolysats de thyroïdes fœtales (tirets) et maternelle (trait plein), 12 heures après l'administration de ^{131}I à 21 jours et demi.
A : chromatographie ascendante en butanol acétique;
B : chromatographie ascendante en butanol ammoniacal.
En ordonnées : pourcentage de la radioactivité totale du chromatogramme; en abscisses : nombre de centimètres à partir de l'origine.

bien que cette hypothèse paraisse peu vraisemblable. En effet Taurog et coll. (1960) n'ont pu mettre en évidence aucune formation de thyroxine chez le Rat adulte thyroïdectomisé, soumis à un régime pauvre ou normal en iode (*) et le placenta ne semble pas capable d'effectuer la synthèse de cette hormone (Sfez, 1962).

A) Existence d'une sécrétion thyroïdienne fœtale.

Une première indication a été apportée par Jost et coll. (1949) qui ont montré que la thyroïde du fœtus de Lapin après avoir fixé l'iode radioactif en libère la plus grande partie dans les 24 heures qui suivent. Dans la même espèce Courrier et Zizine (1958) notent un abaissement du rapport $\frac{H}{P}$ après injection d'hormone thyréotrope au fœtus.

Chez le Rat, la réaction de la thyroïde fœtale aux antithyroïdiens et les modifications histologiques de l'hypophyse produites par l'ablation de la thyroïde chez le fœtus (Hwang et Wells, 1959 *b*) peuvent difficilement se comprendre si l'on n'admet pas que la thyroïde fœtale sécrète ses hormones.

Nous avons donc essayé de démontrer que la thyroïde du fœtus de Rat libère effectivement ses hormones dans le sang (Geloso, 1958, 1964).

1) *Matériel et méthodes.*

Dans une première série d'expériences, des rattes gestantes, nourries avec l'aliment U.A.R., ont été thyroïdectomisées à 19 jours et demi et sacrifiées 24 ou 48 heures après l'intervention. Le ^{131}I (150 µc) a été administré aux mères par voie intraveineuse juste après la thyroïdectomie. Le plasma fœtal et maternel a été extrait par du butanol chlorhydrique et les produits de l'extraction chromatographiés sur papier en butanol ammoniacal. Dans ces conditions, si le plasma des fœtus contient de la radiothyroxine, elle ne peut provenir que de la thyroïde fœtale ou d'une source extrathyroïdienne. Pour éliminer cette dernière possibilité, nous avons associé à la thyroïdectomie de la mère, la thyroïdectomie du fœtus.

Cette deuxième série d'expériences a porté sur des femelles nourries pendant une période de 2 à 3 mois, les unes avec l'aliment U.A.R., les autres avec du blé, du pain complet et de la salade. Un ou deux fœtus par portée ont été opérés à 19 jours p.c. juste après la thyroïdectomie de la mère ; chez 2 fœtus nous avons pratiqué une fausse thyroïdectomie (« opération à blanc ») qui a consisté à extérioriser la tête hors de l'utérus, mettre à nu la thyroïde sans l'extirper puis, après suture de la plaie, réintroduire la tête dans l'utérus. La radioiode (150 à 200 µc) a été injecté en fin d'intervention et les prélèvements effectués 24 ou 48 heures plus tard ; le plasma a été extrait par de l'alcool éthylique absolu (chromatographie en butanol ammoniacal).

(*) Récemment (1964) Taurog a signalé la présence de thyroxine dans le plasma de rats thyroïdectomisés nourris avec un régime très riche en iode.

L'absence de radioactivité au niveau de la thyroxine sur les chromatogrammes de plasma maternel a été contrôlée dans tous les cas. Les résultats concernant le plasma fœtal sont exprimés en pour cent de la radioactivité totale du chromatogramme.

2) *Résultats.*

Dans le plasma des fœtus non thyroïdectomisés on observe la présence de radiothyroxine (tabl. IV et V). Par contre, cette hormone n'a pu être mise en évidence, chez aucun des fœtus thyroïdectomisés alors que les 2 opérés à blanc ont un taux de T4 - ^{131}I comparable à celui des témoins (fig. 2). On peut

TABLEAU IV

Pourcentage de radiothyroxine (T4—^{131}I %) dans le plasma fœtal, 24 ou 48 heures après l'injection de 150 µc de ^{131}I a la mère thyroidectomisée (chromatographie en butanol ammoniacal)

Age des fœtus (1)	Nombre d'expériences	Nombre de fœtus	T4-^{131}I % (2)
20 jours et demi.	4	18	8,2 (7,5-8,9)
21 jours et demi.	2	8	16,3 (12,5-20,0)

(1) La radioiode a été injecté à 19 jours et demi juste après la thyroïdectomie de la mère.
(2) Moyennes et valeurs extrêmes.

donc affirmer qu'en l'absence de la thyroïde maternelle, la radiothyroxine mise en évidence dans le plasma des fœtus provient exclusivement de la thyroïde fœtale. Ce résultat est à mettre en parallèle avec les observations de Jost, Maniey et A. Geloso (*in* Jost, 1961) qui ont noté que, chez le fœtus de Lapin, l'ablation de la thyroïde entraîne une nette diminution du taux de T$_4$—^{131}I plasmatique après injection de radioiode à la mère.

En ce qui concerne les témoins, le taux de radiothyroxine dans le plasma est très différent selon le régime alimentaire des mères. L'interprétation de ces faits sera discutée à la fin du chapitre suivant (p. 43).

On peut remarquer enfin, que l'iode hormonal du plasma fœtal paraît être exclusivement constitué par de la thyroxine. Dans certaines expériences portant sur des fœtus issus de femelles nourries avec du blé (pauvre en iode), on a pu observer une légère radioactivité au niveau de la triiodothyronine représentant 1 à 2 p. 100 de la radioactivité totale (l'identification de ce pic avec la T$_3$ dans des systèmes autres que le butanol ammoniacal n'a pas été faite). Il serait intéressant de voir si l'on retrouve un résultat comparable avec d'autres techniques de séparation.

TABLEAU V

Pourcentage de radiothyroxine (T_4-^{131}I %) dans le plasma de fœtus normaux, thyroidectomisés ou opérés a blanc, 24 ou 48 heures après l'injection de ^{131}I a la mère thyroidectomisée (1)

Régime alimentaire (2)	Age des fœtus	Traitement	Nombre de cas	Poids corporel en grammes (3)	T_4-^{131}I % (3)
Aliment U.A.R.	20 jours et demi	Opéré à blanc	1	2,60	6,5
		Thyroïdectomisé	1	2,75	non décelable
		Témoin	1	3,60	6,5
	21 jours et demi	Thyroïdectomisés	3	4,50 (3,70-5,50)	non décelable
		Témoins	5	4,90 (4,45-5,15)	7,8 (5,2-10,2)
Blé	20 jours et demi	Opéré à blanc	1	2,95	45,0
		Thyroïdectomisés	4	2,70 (2,50-3,0)	non décelable
		Témoins	6	2,90 (2,50-3,15)	45,6 (38,0-51,9)

(1) Les mères et les fœtus ont été opérés à 19 jours et demi; le radioiode a été injecté à la mère juste après l'intervention.
(2) Voir le texte.
(3) Moyennes et, entre parenthèses, valeurs extrêmes.

3) *Conclusion.*

Après injection de ^{131}I à des rattes gestantes thyroïdectomisées on ne retrouve pas de radiothyroxine dans le plasma des fœtus thyroïdectomisés alors que le plasma des fœtus témoins en contient. La thyroxine marquée isolée dans ces

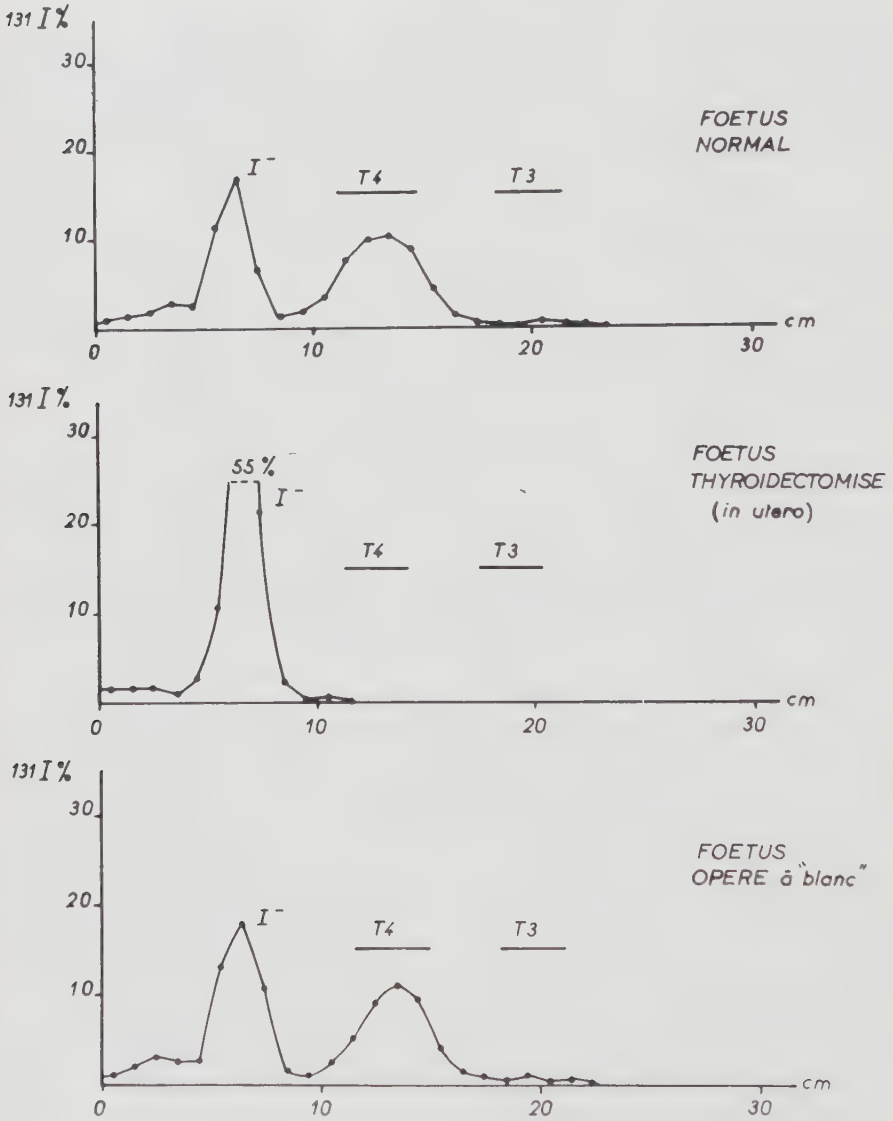

FIG. 2. — Chromatographie en butanol ammoniacal du plasma de fœtus âgés de 20 jours et demi, 24 heures après l'injection de ^{131}I à la mère thyroïdectomisée.
Les opérations ont été effectuées à 19 jours et demi juste avant l'administration du radioiode.
La mère a été nourrie avec du blé, pain complet et salade.

conditions ne peut provenir que de la thyroïde fœtale, ce qui démontre l'existence d'une sécrétion thyroïdienne chez le fœtus.

La thyroxine contenue dans le plasma des fœtus issus de mère normale (non thyroïdectomisée) a donc été sécrétée en partie ou en totalité par la thyroïde fœtale ; l'hypothèse d'une source extrathyroïdienne étant rejetée, il reste à étudier la possibilité d'un apport maternel.

B) **Transfert de la thyroxine maternelle endogène.**

Myant (1958 *b*), après avoir décapité des fœtus de Lapin au ras des épaules pour éliminer la thyroïde, a injecté du radioiode à la mère et a retrouvé 24 à 48 heures plus tard de l'iode hormonal marqué (BE^{131}I) dans le plasma des fœtus opérés. Nous avons obtenu des résultats comparables chez le Rat.

Des femelles gestantes, nourries avec du blé, pain complet et salade ont été laparotomisées à 19 jours et demi et un ou deux fœtus ont été décapités au ras des épaules, en contrôlant sous loupe binoculaire que la thyroïde était effectivement éliminée. Les rattes ont reçu par voie intraveineuse 150 µc de ^{131}I juste après l'opération et ont été sacrifiées 24 heures plus tard (20 jours et demi). Un deuxième contrôle de l'absence de thyroïde chez les décapités a été effectué en comparant la radioactivité d'un large fragment de tissus prélevés sur l'emplacement du cou, à celle d'une autre région du corps (cuisse en général). Les extraits alcooliques du plasma ont été chromatographiés en butanol ammoniacal.

On retrouve dans le plasma des fœtus privés de thyroïde par décapitation totale un taux non négligeable de radiothyroxine (tabl. VI). Compte tenu des résultats obtenus chez les fœtus thyroïdectomisés issus de mère thyroïdectomisée, il est évident que cette thyroxine ne peut provenir que du plasma maternel.

TABLEAU VI

Pourcentage de radiothyroxine dans le plasma de fœtus privés de thyroide par décapitation totale, la mère étant intacte (1)

Origine du plasma	Nombre de cas	Poids corporel en grammes (2, 3)	T4-^{131}I % (2)
Fœtus décapités	6	3,15 (2,90-3,45)	15,3 (10,5-19,0)
Fœtus témoins.	12	3,35 (3,25-3,60)	59,2 (43,0-65,2)
Mères	4	—	35,0 (28,8-43,8)

(1) Les fœtus ont été opérés à 19 jours et demi (juste avant l'administration du ^{131}I à la mère) et sacrifiés, 24 heures plus tard, à 20 jours et demi.
(2) Moyennes et valeurs extrêmes.
(3) Fœtus décapités : poids « corrigé pour la tête » (cf. chap. 1, p. 17).

La comparaison des taux de T4 - ^{131}I dans le plasma des fœtus témoins et des fœtus privés de thyroïde ne fournit aucun renseignement sur la proportion de thyroxine provenant de la mère ou de la thyroïde fœtale puisque l'on ignore les radioactivités spécifiques. D'autre part si un transfert de thyroxine maternelle endogène est établi dans ces conditions expérimentales particulières, on ne peut affirmer qu'il en est de même dans des conditions physiologiques normales. Il est possible, en effet, que le traumatisme chirurgical ou la suppression de la source fœtale de thyroxine modifie la perméabilité placentaire.

C) Discussion.

Le plasma du fœtus de Mammifère en fin de gestation contient de la thyroxine dont l'origine pourrait être double : d'une part il est certain que la thyroïde fœtale sécrète cette hormone, d'autre part un apport maternel semble possible. On ne possède aucune donnée quantitative quant à l'importance relative de ces deux sources, par contre on dispose de quelques informations d'ordre physiologique. Dorff (1934) a signalé l'absence des centres d'ossification du genou chez un jumeau hypothyroïdien, le frère euthyroïdien étant normal. Cet auteur a conclu que la mère ne peut couvrir entièrement les besoins en thyroxine du fœtus qui dépend donc dans une large mesure de sa propre thyroïde. Il est maintenant confirmé que chez les enfants athyréotiques le développement osseux est, à certains égards, nettement retardé (Wilkins, 1957 ; Andersen, 1960).

L'expérimentation chez l'animal apporte des arguments en faveur de la conception de Dorff : chez le fœtus de Lapin la thyroïdectomie *in utero* entraîne une augmentation du rapport $\frac{\text{lipides}}{\text{azote}}$ déterminé pour le corps entier (Jost et Picon, 1958), une augmentation de la cholestérolémie (Bearn et coll., 1961) et des modifications de la forme de la tête (Jost, 1961) ; ces troubles disparaissent après administration de thyroxine. Chez le Lapin, comme chez l'Homme, la thyroxine maternelle n'est pas capable de compenser l'absence de la thyroïde fœtale.

De même que chez l'adulte, on a pu mettre en évidence dans le plasma fœtal des protéines liant la thyroxine (T.B.P.) ; l'hormone circulante se trouve sous deux formes : l'une fixée aux protéines, l'autre libre (Myant et Osorio, 1959 ; Osorio et Myant, 1960). Il a été suggéré (cf. Osorio et Myant, 1962) que les échanges entre la mère et le fœtus dépendaient essentiellement d'une compétition entre les T.B.P. fœtales et maternelles, la thyroxine libre diffusant à travers le placenta. Cette théorie permet d'expliquer l'augmentation apparente de la perméabilité du placenta à l'hormone thyroïdienne au cours de la gestation (Myant, 1958 *b*), la capacité de fixation de la T.B.P. fœtale s'élevant parallèlement (Myant et Osorio, 1959).

Cependant, il n'est pas impossible que le placenta puisse intervenir directement dans ces échanges : en particulier, certaines observations conduisent à penser que cet organe est capable de désioder activement la triiodothyronine (London et coll., 1963, chez le Cobaye).

III. — Conclusions

1) En fin de gestation la thyroïde du fœtus de Rat est capable de concentrer les iodures du plasma, d'effectuer la synthèse de la thyroxine et de libérer cette hormone dans la circulation.

2) Les composés iodés isolés dans la glande fœtale étant les mêmes que ceux décrits chez l'adulte, on peut penser que les voies métaboliques de la synthèse hormonale sont identiques.

3) La vitesse de formation des hormones thyroïdiennes paraît plus grande chez le fœtus que chez la mère.

4) La thyroïde fœtale n'est pas la seule source d'hormone dont le fœtus puisse disposer : dans le plasma de fœtus privés de thyroïde, il est en effet possible de mettre en évidence de la thyroxine d'origine maternelle. On ne dispose d'aucune donnée quant à l'importance relative de ces deux sources bien que l'expérimentation chez d'autres espèces conduise à penser que l'apport maternel est trop limité pour compenser entièrement une déficience de la thyroïde fœtale.

CHAPITRE III

ANALYSE DES CORRÉLATIONS THYRÉO-HYPOPHYSAIRES CHEZ LE FŒTUS EN FIN DE GESTATION

On a vu, dans l'introduction (p. 12), que l'hypophyse fœtale intervient dans le développement morphologique et fonctionnel de la thyroïde et qu'un certain nombre d'expériences suggérent l'existence d'interrelations entre l'hypophyse et la thyroïde en fin de gestation ; ce sont ces corrélations thyréo-hypophysaires telles qu'elles existent en fin de développement que nous étudierons à présent. Dans les chapitres suivants, nous analyserons le rôle de l'hypophyse dans l'entrée en fonction de la thyroïde et dans l'évolution de l'activité de cette glande au cours de la gestation.

Rappelons que l'existence de corrélations thyréo-hypophysaires chez le fœtus est indiquée par les expériences suivantes :

1) la thyroïde des fœtus privés d'hypophyse concentre moins l'iode radioactif que celle des témoins (Jost et coll. 1949, 1952 ; Noumura, 1959) ;

2) l'administration d'antithyroïdiens à la mère ne développe pas de goître chez les fœtus privés d'hypophyse ou injectés de thyroxine (Jost, 1957 *a* et *b*, chez le Rat ; 1959, chez le Lapin ; Noumura, 1959, chez le Rat).

3) l'administration de thyroxine ou de triiodothyronine au fœtus de Rat réduit le volume de la thyroïde (Hwang et Wells, 1959 *a*) et le taux de fixation du radioiode (Noumura, 1959), diminue le nombre de cellules basophiles de l'hypophyse (Hwang et Wells, 1959 *b*) ;

4) les effets de l'administration de T4 et T3 sont entièrement compensés par l'injection de thyréostimuline (Hwang et Wells, 1959 *a* et *b*, Noumura, 1959) ;

5) l'ablation de la thyroïde fœtale entraîne une augmentation du nombre des cellules basophiles de l'hypophyse (Hwang et Wells, 1959 *b*).

Nous avons tenté d'analyser plus en détail ces mécanismes de régulation endocrinienne en recherchant, d'une part si l'ablation de l'hypophyse aussi bien que l'injection de thyroxine inhibent effectivement la production d'hormone endogène, d'autre part si l'hormone thyréotrope restitue, dans les deux cas, une production de thyroxine normale.

Pour dissocier dans la mesure du possible le problème de la différenciation et du développement de la thyroïde de celui de la régulation de son activité, les interventions sur le fœtus (décapitation, injections...) ont été effectuées à un stade de la gestation où la glande est déjà capable de synthétiser et de sécréter la thyroxine (cf. chapitre précédent). De plus les expériences ont été limitées

dans le temps, leur durée étant aussi brève que possible. Nous étudierons successivement le rôle de l'hypophyse et l'influence de la thyroxine exogène sur la synthèse et la sécrétion hormonale de la thyroïde.

I. — Rôle de l'hypophyse dans la production des hormones thyroïdiennes

A) Synthèse de thyroxine par la thyroïde.

On a privé des fœtus de leur hypophyse au stade de 19 jours et demi. Les rattes gestantes (nourries avec l'aliment U.A.R.) ont été laparotomisées sous anesthésie à l'éther ; trois ou quatre fœtus par portée ont été décapités partiellement de manière à supprimer l'hypophyse, tout en laissant la thyroïde intacte et certains d'entre eux ont reçu une injection de thyréostimuline juste après l'intervention (thyréostimuline « Endo » : 2 U.I. en suspension huileuse). Les thyroïdes ont été prélevées à 21 jours et demi, 6, 9, ou 18 heures après l'administration par voie sous-cutanée de 150 μc de ^{131}I à la mère. Les extraits butanoliques des hydrolysats trypsiques ont été chromatographiés en butanol ammoniacal et en butanol acétique. Deux ou trois thyroïdes fœtales ont été utilisées pour chaque expérience.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau VII, la figure 3 illustrant une de ces expériences.

Au stade du développement où nous nous sommes placés, l'ablation de l'hypophyse n'empêche pas la synthèse de la thyroxine, mais la ralentit nettement. Le taux des iodotyrosines est plus élevé chez les fœtus décapités que chez les témoins ; le taux des iodures est normal ou supérieur à la normale.

L'administration de thyréostimuline au moment de la décapitation supprime les modifications précédentes, ce qui permet d'attribuer le ralentissement de la synthèse des iodothyronines à l'absence de l'hypophyse et non pas à des perturbations de l'irrigation de la thyroïde provoquées par l'opération.

B) Sécrétion de thyroxine dans le plasma.

Dans une note préliminaire (Geloso, 1958) nous avions signalé une chute importante du taux de la radiothyroxine dans le plasma de fœtus privés d'hypophyse à 19 jours et demi et sacrifiés à 20 ou à 21 jours et demi ; les mères ayant été préalablement thyroïdectomisées pour supprimer la formation de radiothyroxine d'origine maternelle. Ces expériences ont été reprises et complétées par des injections d'hormone thyréotrope aux fœtus opérés.

Des rattes gestantes nourries au blé, pain complet et salade, ont été thyroïdectomisées à 19 jours et demi ; au cours de la même intervention, trois ou quatre de leurs fœtus ont été partiellement décapités et certains d'entre eux ont reçu une injection de T.S.H. (thyréostimuline « Endo » : 0,8 U.I. en solution dans du ClNa à 9 ‰). Le radioiode (150 à 200 μc) a été administré aux mères à la fin

TABLEAU VII

CHROMATOGRAPHIE DES HYDROLYSATS DE THYROIDE DE FŒTUS DE RAT AGÉS DE 21 JOURS ET DEMI (DÉCAPITÉS OU DÉCAPITÉS ET INJECTÉS DE T.S.H.) APRÈS ADMINISTRATION DE ^{131}I A LA MÈRE

TEMPS ÉCOULÉ APRÈS ^{131}I	TRAITEMENT (1)	NOMBRE D'EXPÉRIENCES	NOMBRE DE FŒTUS	% DE LA RADIOACTIVITÉ TOTALE DU CHROMATOGRAMME (2)				
				I^-	M.I.T.	D.I.T.	T_4	T_3
6 heures.	Témoins	4	12	9,2 (7,6-11,7)	20,5 (19,0-21,0)	41,0 (36,1-46,5)	10,6 (8,7-12,2)	2,3 (1,0-3,5)
	Décapités	4	7	10,1 (8,5-11,9)	25,0 (22,5-27,0)	48,0 (45,0-49,5)	6,7 (6,1-6,9)	non décelable
	Décapités + T.S.H.	1	3	8,6	23,5	39,0	10,4	non décelable
9 heures.	Témoins	13	34	8,0 (6,6-10,3)	23,0 (19,6-29,3)	38,1 (29,0-44,9)	13,8 (10,2-17,0)	2,7 (1,5-5,0)
	Décapités	8	17	8,7 (7,4-10,0)	27,6 (26,8-28,9)	41,5 (40,9-42,1)	7,9 (6,5-9,3)	non décelable
	Décapités + T.S.H.	8	15	7,6 (5,6-9,6)	24,6 (21,7-28,5)	40,0 (38,7-42,4)	12,3 (10,5-14,4)	1,3 (0-2,5)
18 heures.	Témoins	3	6	6,5 (5,1-8,5)	20,3 (18,1-22,9)	34,3 (30,3-36,5)	29,6 (28,0-34,6)	3,8 (2,4-5,2)
	Décapités	3	4	8,0 (6,5-10,8)	22,8 (19,2-28,9)	37,4 (35,0-40,7)	22,0 (19,1-25,7)	non décelable

(1) Les fœtus ont été privés d'hypophyse par décapitation partielle à 19 jours et demi; la thyréostimuline a été injectée juste après l'opération.
(2) Moyennes et, entre parenthèses, valeurs extrêmes.

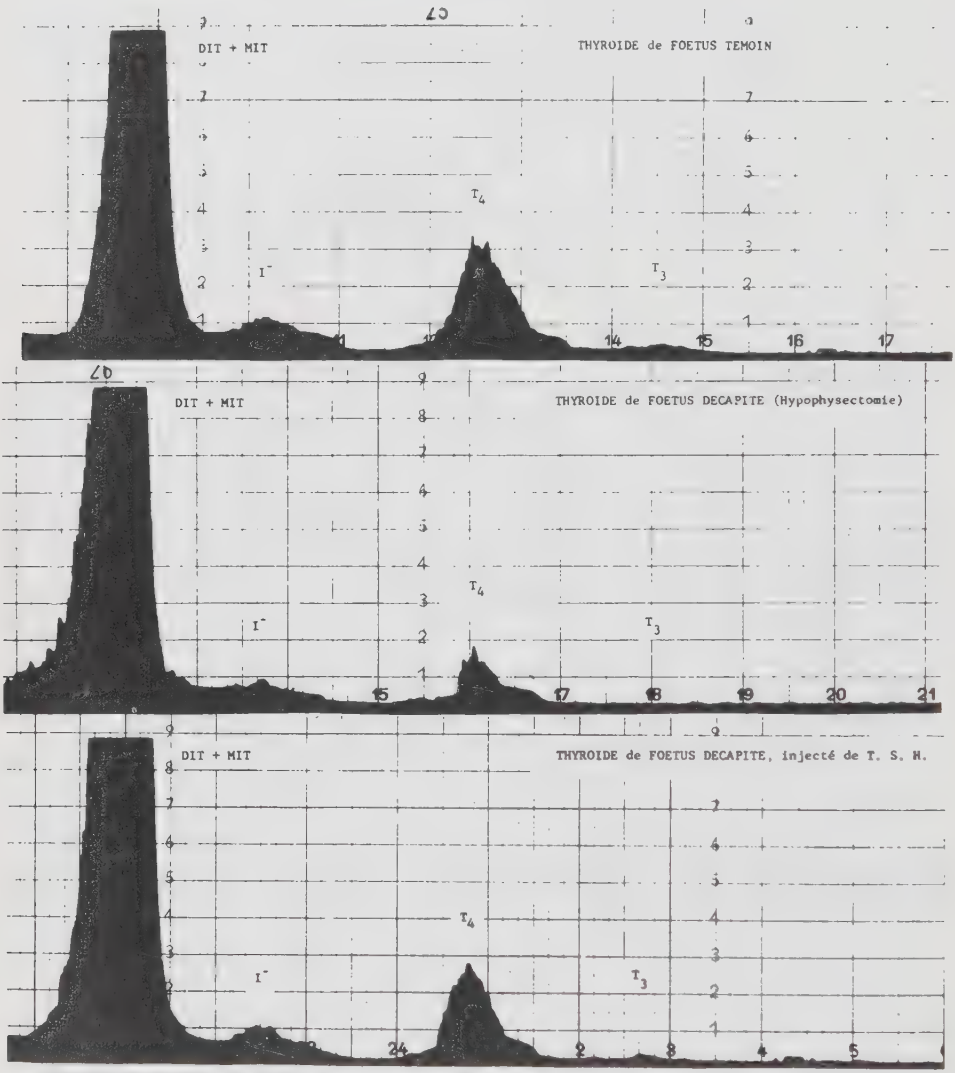

FIG. 3. — Enregistrement de la radioactivité de chromatogrammes d'hydrolysats de thyroïdes de fœtus âgés de 21 jours et demi, 6 heures après l'injection de ^{131}I à la mère. Les fœtus ont été opérés à 19 jours et demi.
Chromatographie ascendante en butanol ammoniacal.

de l'intervention et les prélèvements effectués 24 heures plus tard (20 jours et demi). Les extraits alcooliques du plasma ont été chromatographiés en butanol ammoniacal.

Le taux de radiothyroxine plasmatique est fortement abaissé chez les fœtus privés d'hypophyse depuis 24 heures, mais il peut être rétabli à sa valeur normale par la thyréostimuline (tabl. VIII et fig. 4).

TABLEAU VIII

TAUX DE RADIOTHYROXINE DANS LE PLASMA DE FŒTUS AGÉS DE 20 JOURS ET DEMI (DÉCAPITÉS OU DÉCAPITÉS ET INJECTÉS DE T.S.H.), 24 HEURES APRÈS L'ADMINISTRATION DE ^{131}I A LA MÈRE THYROÏDECTOMISÉE.

TRAITEMENT (1)	NOMBRE DE FŒTUS	POIDS CORPOREL EN GRAMMES (2, 3)	T4-^{131}I % (3)
Décapités	13	3,26 ± 0,26	7,7 ± 3,4
Décapités + T.S.H. (0,8 U.I.). .	8	2,99 ± 0,39	52,3 + 12,0
Témoins	13	3,24 ± 0,13	49,0 ± 8,2

(1) Les opérations ont été effectuées à 19 jours et demi; l'iode radioactif a été administré juste après.
(2) Fœtus décapités : poids « corrigé pour la tête ».
(3) Moyennes et intervalles de confiance (P 0,05).

C) Discussion.

Divers travaux ont permis de préciser le rôle de l'hormone thyréotrope dans le métabolisme de l'iode ^{131}I par la thyroïde de l'adulte (ROCHE et coll., 1953 ; TAUROG et coll., 1958 *a* et *b*) : la thyroïde du Rat hypophysectomisé, comparée à celle d'un témoin, fixe beaucoup moins l'iode radioactif et ne contient qu'un faible pourcentage de radiothyroxine ; le taux de D^{131}I.T. est pratiquement normal, mais celui de la M^{131}I.T. est nettement plus élevé que chez les témoins. La radiothyroxine n'est pas décelée dans le plasma, même 8 jours après l'injection de ^{131}I (TAUROG et coll , 1958 *a*). L'hormone thyréotrope restaure une distribution normale de l'iode radioactif dans la thyroïde des Rats hypophysectomisés.

Pour les auteurs précédents, la thyréostimuline n'a donc pas une action spécifique sur la synthèse des iodothyronines, mais intervient à toutes les étapes du métabolisme de l'iode par la thyroïde. Il n'y a que des différences d'ordre quantitatif, chacune des étapes répondant plus ou moins rapidement aux variations du taux de T.S.H.

Les résultats obtenus chez le fœtus concordent avec cette conception. Après décapitation, on enregistre une chute spectaculaire du taux de la radiothyroxine dans le plasma. Dans la thyroïde, le pourcentage de la thyroxine marquée est réduit, alors que celui des iodotyrosines est augmenté ; mais contrairement à ce qui a été décrit chez l'adulte, cette augmentation porte également sur la D^{131}I.T. et la M^{131}I.T. On peut envisager qu'une telle divergence est due à l'emploi de techniques de séparation différentes : les auteurs précédents hydrolysent l'extrait thyroïdien avec de la pancréatine alors que nous avons utilisé de la trypsine ; par contre, si TAUROG et coll. font leur chromatographie en collidine ammoniacale, nous avons employé, comme ROCHE et coll., le butanol acétique. Cependant, un autre facteur nous paraît plus important : c'est la durée pendant laquelle les animaux ont été privés d'hypophyse. Dans les expériences de TAUROG et coll. par exemple, le ^{131}I est administré 7 à 10 jours après l'hypophysectomie ;

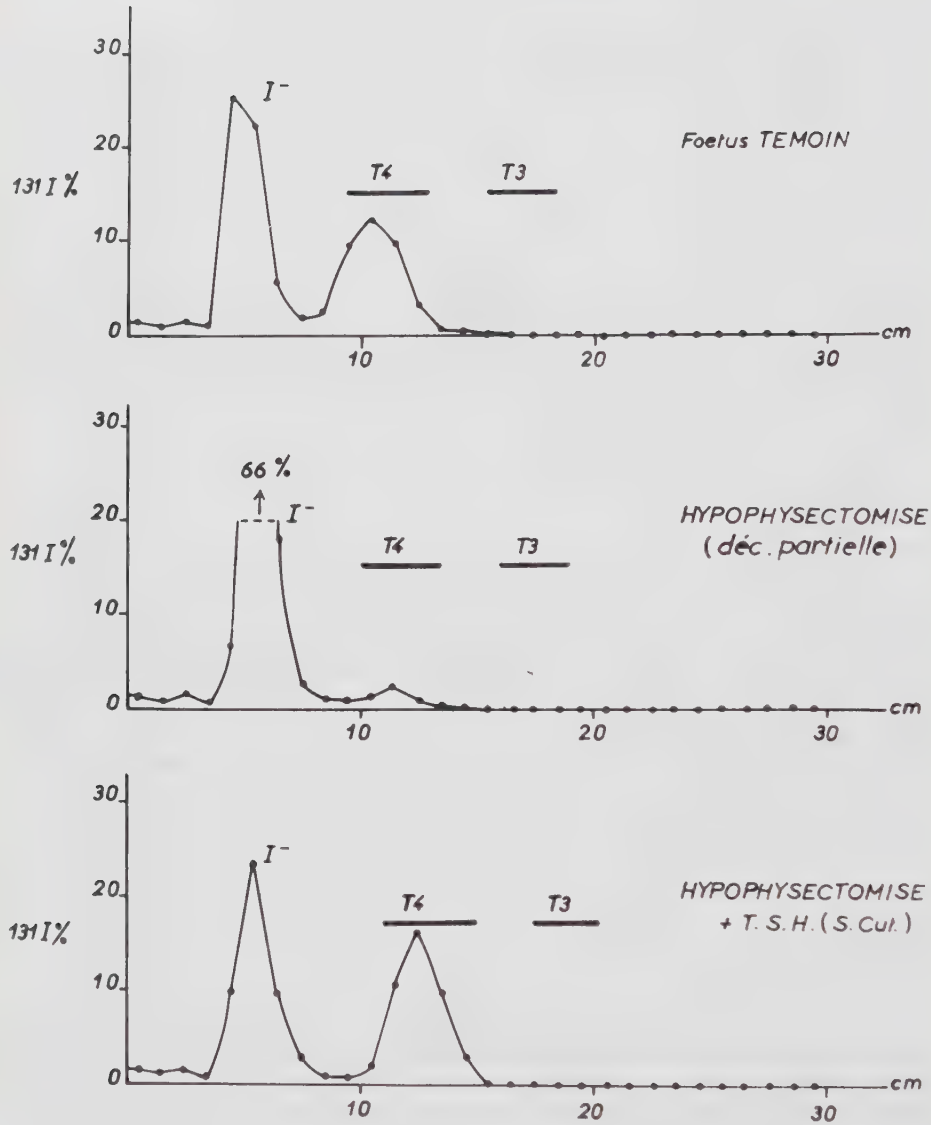

FIG. 4. — Chromatographie en butanol ammoniacal du plasma de fœtus âgés de 20 jours et demi, 24 heures après l'injection de ^{131}I à la mère thyroïdectomisée.
Les opérations ont été effectuées à 19 jours et demi, juste avant l'administration du radioide.

nos animaux ont été sacrifiés au maximum 48 heures après la décapitation. Il est possible que la courte durée de nos expériences ne permette pas de mettre en évidence un ralentissement de la synthèse de la diiodotyrosine.

De même que chez l'adulte, l'administration de thyréostimuline au fœtus hypophysectomisé restaure un fonctionnement normal de la thyroïde.

En ce qui concerne le rôle de l'hypophyse dans la production des hormones thyroïdiennes, il ne semble pas y avoir de différence d'ordre qualitatif entre le fœtus en fin de gestation et l'adulte.

II. — Action de la thyroxine exogène sur la production des hormones thyroïdiennes

A) Synthèse de thyroxine par la thyroïde.

Des femelles gestantes (nourries avec l'aliment U.A.R.) ont été laparotomisées à 18 jours et demi et certains fœtus ont reçu une injection de thyroxine (*d-l* thyroxine en poudre : 20 µg en suspension fine dans du ClNa à 9 ‰).

Les thyroïdes ont été prélevées à 21 jours et demi, 6, 9, ou 12 heures après l'injection de 150 µc de ^{131}I à la mère. Les extraits butanoliques des hydrolysats ont été chromatographiés en butanol ammoniacal et en butanol acétique.

Les résultats sont parallèles à ceux obtenus après suppression de l'hypophyse par décapitation : diminution du pourcentage des iodothyronines marquées en faveur de celui des iodotyrosines (tabl. IX).

B) Sécrétion de thyroxine dans le plasma.

Les résultats n'ont pas été absolument comparables selon la forme sous laquelle la thyroxine a été injectée (en suspension aqueuse ou solubilisée dans une solution ammoniacale). Aussi présenterons-nous, successivement, ces deux types d'expériences.

1) *Injection de* d-l *thyroxine en suspension aqueuse.*

Dans une première série d'expériences portant sur des animaux nourris au blé, pain complet et salade, des fœtus (4 par portée) ont reçu à 18 jours et demi 20 µg de *d-l* thyroxine en suspension dans du sérum physiologique. Les mères ont été thyroïdectomisées à 19 jours et demi puis injectées de 150 µc de ^{131}I et les prélèvements ont été effectués 24 heures plus tard (20 jours et demi). Les extraits alcooliques de plasma ont été chromatographiés en butanol ammoniacal.

On observe dans le plasma des fœtus injectés une chute nette du pourcentage de radiothyroxine (tabl. X). Dans la totalité des cas, on a retrouvé sous la peau des fœtus, au niveau de l'injection, des restes de poudre de thyroxine ; une fraction de l'hormone n'ayant pas été résorbée, il n'était pas possible de se faire une idée de la quantité effectivement administrée. Aussi avons-nous repris ces expériences en utilisant de la thyroxine non plus en suspension, mais solubilisée dans une solution de soude 10^{-3} N.

2) *Injection de* d-l *thyroxine solubilisée.*

La chronologie des diverses interventions est identique à celle des expériences précédentes. Les doses de T4 utilisées ont été de 0,1, 1,0 et 10 µg ; dans

TABLEAU IX

INFLUENCE DE LA *d-l* THYROXINE EXOGÈNE SUR LA SYNTHÈSE HORMONALE PAR LA THYROIDE DE FŒTUS AGÉS DE 21 JOURS ET DEMI

TEMPS ÉCOULÉ APRÈS ^{131}I	TRAITEMENT (1)	NOMBRE D'EXPÉRIENCES	NOMBRE DE FŒTUS	% DE LA RADIOACTIVITÉ TOTALE DU CHROMATOGRAMME (2)				
				I⁻	M.I.T.	D.I.T.	T_4	T_3
6 heures.	Témoins	3	6	9,5 (7,8-11,9)	20,5 (19,5-21,5)	42,1 (38,0-45,0)	9,7 (8,8-11,1)	1,2 (1,1-1,6)
	Injectés	3	6	9,7 (9,0-10,5)	23,3 (22,5-24,0)	45,6 (43,2-48,0)	6,6 (5,5-7,4)	—
9 heures.	Témoins	1	2	8,5	23,2	41,0	12,3	2,0
	Injectés	1	3	9,0	26,0	48,2	5,7	—
12 heures.	Témoins	3	6	7,8 (6,5-8,8)	20,8 (20,0-21,5)	37,2 (35,0-39,2)	17,4 (16,0-18,7)	2,8 (2,4-3,5)
	Injectés	3	7	8,8 (7,8-9,5)	25,2 (20,3-28,2)	42,8 (39,0-45,2)	10,3 (7,3-13,9)	—

(1) Injection de *d-l* thyroxine en suspension aqueuse à 18 jours et demi.
(2) Moyennes et, entre parenthèses, valeurs extrêmes.

TABLEAU X

INFLUENCE DE LA *d-l* THYROXINE EXOGÈNE SUR LE TAUX DE RADIOTHYROXINE DANS LE PLASMA DE FŒTUS AGÉS DE 20 JOURS ET DEMI, 24 HEURES APRÈS L'ADMINISTRATION DE ^{131}I A LA MÈRE THYROIDECTOMISÉE (CHROMATOGRAPHIE EN BUTANOL AMMONIACAL)

TRAITEMENT (1)			NOMBRE DE CAS	POIDS CORPOREL EN GRAMMES (2)	T4-^{131}I % (2)
Suspension aqueuse	20 µg	Injectés	8	3,50 ± 0,20	10,2 ± 1,7
		Témoins	8	3,60 ± 0,17	41,1 ± 7,3
Solution alcaline	0,1 µg	Injectés	10	3,41 ± 0,21	4,5 ± 3,3
		Témoins	11	3,43 ± 0,20	42,8 ± 7,2
	1,0 µg	Injectés	9	3,45 ± 0,21	4,8 ± 2,1
		Témoins	8	3,63 ± 0,18	50,0 ± 9,2
	10,0 µg	Injectés	8	3,30 ± 0,21	3,2 ± 1,0
		Témoins	8	2,80 ± 0,25	8,3 ± 3,5

(1) Injection de *d-l* thyroxine à 18 jours et demi; thyroïdectomie de la mère et injection du radioiode à 19 jours et demi.
(2) Moyennes et intervalles de confiance (P 0,05).

chaque portée 4 fœtus ont reçu une même dose d'hormone et 3 à 4 fœtus ont reçu 1/40 ml de la solution alcaline (fœtus témoins).

Le pourcentage de radiothyroxine dans le plasma des fœtus traités, 24 heures après l'administration de ^{131}I, est nettement plus faible que dans les expériences précédentes et garde pratiquement la même valeur quelle que soit la dose injectée (tabl. X).

Il n'y a pas de différence significative entre les fœtus témoins des séries 0,1 µg et 1,0 µg « solution » ou 20 µg « suspension » ; par contre le taux de T4-^{131}I plasmatique est fortement abaissé chez les témoins de la série 10 µg « solution ». Ce dernier point sera discuté ultérieurement.

3) *Injections de thyroxine solubilisée et de thyréostimuline.*

Les résultats précédents peuvent traduire un blocage de la sécrétion d'hormone thyréotrope par l'hypophyse fœtale sous l'action de la thyroxine exogène, entraînant une mise au repos de la thyroïde. Nous avons essayé de rétablir un taux normal de sécrétion thyroïdienne chez les fœtus « thyroxinisés », en leur administrant de l'hormone thyréotrope. Le schéma de l'expérience est le suivant : à 18 jours et demi, on a injecté 0,1 µg de *d-l* thyroxine solubilisée à 4 fœtus ; à 19 jours p.c. la mère a été thyroïdectomisée et on a injecté de la thyréostimuline « Endo » (0,8 ou 1,0 U.I. dans une solution de ClNa à 9 ‰) aux fœtus précédemment « thyroxinisés » puis, en dernier lieu, injection de 150 µc de ^{131}I à la mère. Les prélèvements ont été effectués à 20 jours et demi (24 heures après le radioiode).

La dose de T.S.H. (0,8 U.I.), qui avait permis d'obtenir un pourcentage normal de thyroxine marquée dans le plasma des fœtus privés d'hypophyse, ne compense que partiellement l'action de la thyroxine exogène ; avec une dose de 1,0 U.I. on rétablit le taux de T4 - ^{131}I à la valeur des fœtus témoins (tabl. XI et fig. 5).

TABLEAU XI

Influence de l'injection de *d-l* thyroxine et de thyréostimuline sur le taux de radiothyroxine dans le plasma de fœtus agés de 20 jours et demi, 24 heures après l'administration de ^{131}I a la mère thyroidectomisée

Traitement (1)	Nombre de cas	Poids corporel en grammes (2)	T4-^{131}I % (2)
Témoins	7	3,44 — 0,18	44,6 ± 8,6
Thyroxine 0,1 µg (3).	10	3,41 ± 0,21	4,5 ± 3,3
Thyroxine 0,1 µg + T.S.H. 0,8 U.I.. . . .	8	3,41 ± 0,25	29,2 ± 4,8
Thyroxine 0,1 µg + T.S.H. 1,0 U.I.	10	3,18 ± 0,15	46,8 ± 7,2

(1) La thyroxine a été injectée en solution alcaline à 18 jours et demi; la T.S.H. et le radioiode à 19 jours et demi juste après la thyroïdectomie de la mère.
(2) Moyennes et intervalles de confiance (P 0,05).
(3) Cf. tableau X, page 39.

C) **Discussion.**

1) *Comparaison entre les effets de la suppression de l'hypophyse et de l'injection de thyroxine.*

L'analogie entre les effets de la décapitation et de l'injection de thyroxine est frappante. Dans les deux cas, on observe au niveau de la thyroïde une diminution du pourcentage des iodothyronines marquées et une augmentation de celui des iodotyrosines, le taux d'iodures restant normal ou légèrement supérieur à la normale ; le taux de T4 - ^{131}I plasmatique est fortement abaissé. L'administration de thyréostimuline restaure dans les deux cas un fonctionnement thyroïdien normal. Il paraît donc vraisemblable que la thyroxine exogène agit en freinant la sécrétion de T.S.H. de l'hypophyse fœtale.

Le taux de T4 - ^{131}I mesuré dans le plasma fœtal après injection de thyroxine exogène est inférieur à celui obtenu après décapitation : respectivement 4,4 p. 100 (dose de 0,1 µg en « solution ») et 7,7 p. 100. L'explication réside probablement dans le fait que les injections d'hormone ont été faites plus tôt (18 jours et demi) que la décapitation (19 jours et demi) ; nous avions, en effet, injecté la T4 à l'avance pour lui laisser le temps d'agir, espérant, ainsi, placer les fœtus « thyroxinisés » dans des conditions comparables à celles des fœtus décapités. Cependant, même en tenant compte du retard d'action de la thyroxine,

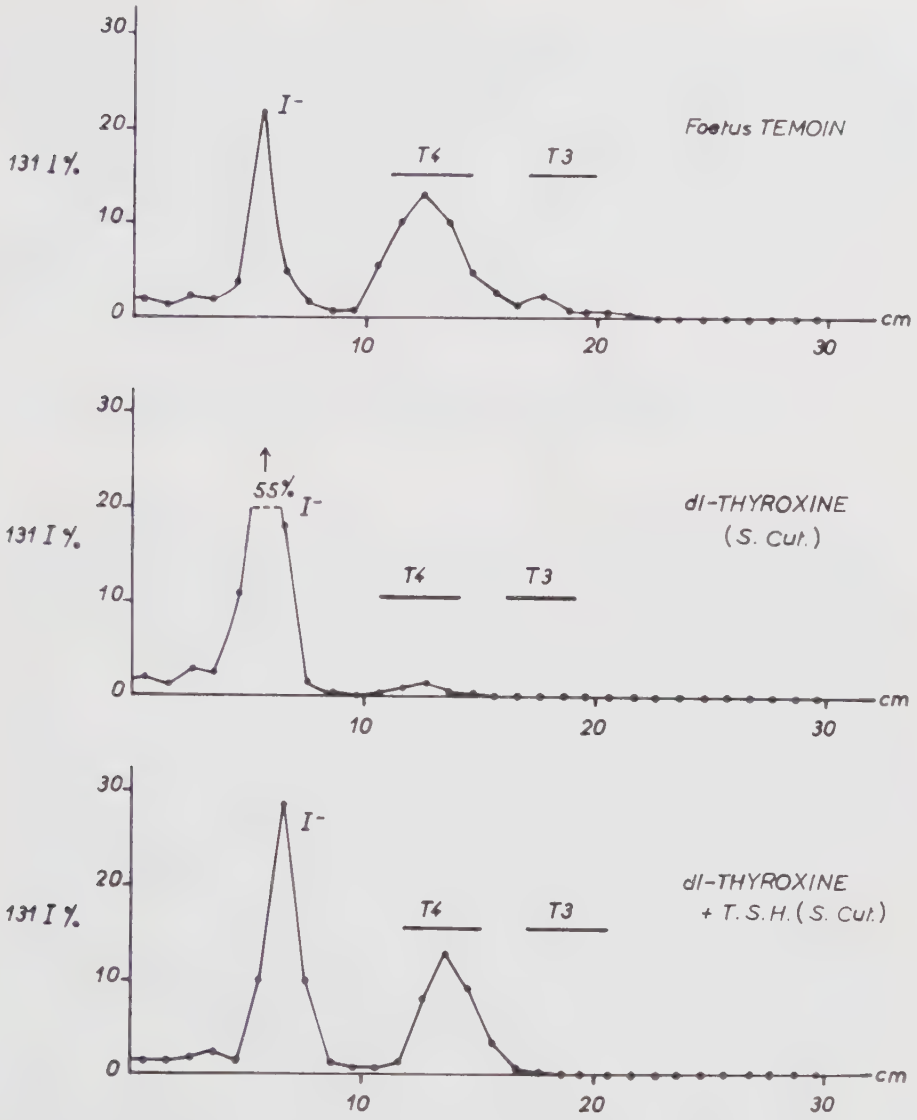

FIG. 5. — Chromatographie en butanol ammoniacal du plasma de fœtus âgés de 20 jours et demi, 24 heures après l'administration de ^{131}I à la mère thyroïdectomisée. La thyroxine (0,1 µg en solution alcaline) a été injectée à 18 jours et demi ; la T.S.H. (1,0 U.I.) à 19 jours et demi.

la thyroïde des fœtus injectés de thyroxine a dû rester sans stimulation hypophysaire un temps plus long que celle des fœtus décapités. A l'appui de cette hypothèse on peut noter que le taux de la radiothyroxine plasmatique chez les fœtus injectés est intermédiaire entre ceux obtenus chez les fœtus décapités à 18 jours et demi et à 19 jours et demi (tabl. XVI, p. 60).

Pour rétablir dans le plasma un taux de radiothyroxine normal, il a fallu utiliser une dose de thyréostimuline plus forte chez les fœtus injectés de thyroxine (1,0 U.I.) que chez les décapités (0,8 U.I.). La différence de chronologie entre les deux types d'expériences est peut-être aussi à l'origine de cette différence. L'injection de T.S.H. étant faite immédiatement après la décapitation, la thyroïde de ces fœtus a continuellement été sous l'action de l'hormone thyréostimulante ; par contre il y a eu un délai d'environ 24 heures entre l'injection de thyroxine et celle de thyréostimuline ; il est possible que la dose d'hormone nécessaire pour maintenir, en l'absence d'hypophyse, la thyroïde à un niveau d'activité donné soit inférieure à celle nécessaire pour la replacer à ce niveau, après une mise au repos même de courte durée. On pourrait, aussi, envisager une autre explication : chez les fœtus décapités, la thyréostimuline est diluée dans un volume plus petit que chez les fœtus injectés de thyroxine, la partie supérieure de la tête représentant environ 20 p. 100 du poids du corps.

2) *Importance de la forme sous laquelle la* d-l *thyroxine est administrée.*

Lorsque l'on administre la thyroxine sous forme de suspension, on observe, 48 heures plus tard, un dépôt blanchâtre à l'emplacement de l'injection indiquant une résorption très incomplète de l'hormone. La chute du taux de radiothyroxine plasmatique induite par la *d-l* thyroxine est nettement plus accentuée avec 0,1 µg en solution qu'avec 20 µg en suspension ; on peut donc admettre que moins de 0,5 p. 100 de cette dernière dose a effectivement agi.

Les cristaux de thyroxine introduits sous la peau se dissolvant lentement, l'augmentation de la thyroxinémie obtenue par un tel mode d'administration est certainement plus douce, plus régulière et probablement plus physiologique que lorsque l'on inonde brutalement l'organisme avec l'hormone solubilisée ; par contre on ne peut avoir aucune idée sur la quantité réellement résorbée.

3) *Comparaison entre les effets des différentes doses de thyroxine solubilisée.*

Chez les fœtus injectés de thyroxine le taux de T4 - ^{131}I dans le plasma est pratiquement le même pour les trois doses ; la plus faible (0,1 µg) a donc été suffisante pour bloquer complètement l'hypophyse fœtale.

Chez les fœtus témoins, les résultats varient en fonction de la dose injectée et de la forme sous laquelle la thyroxine a été administrée. Il n'y a pas de différence entre les témoins des séries 0,1 µg, 1,0 µg « solution » et 20 µg « suspension » ; de plus, ils sont comparables à des fœtus provenant de portée n'ayant pas reçu de thyroxine (tabl. VIII par ex.). On peut en conclure, d'une part que l'action de la thyroxine exogène est restée limitée aux fœtus traités et d'autre part que le solvant utilisé n'a pas perturbé l'expérience.

Par contre l'injection de 10 µg par fœtus (soit au total 40 µg par portée) entraîne une baisse importante du pourcentage de thyroxine marquée dans le plasma des fœtus témoins, ce qui implique que l'hormone exogène a diffusé directement de fœtus à fœtus ou plus vraisemblablement par l'intermédiaire de la mère. Nous avons pu vérifier que le taux de radiothyroxine, 24 heures

après l'administration de ^{131}I, était très faible dans le plasma d'une ratte gestante non thyroïdectomisée dont quatre fœtus avaient reçu chacun 10 µg de *d-l* thyroxine solubilisée. Cette observation indique que l'hormone a pénétré dans la circulation de la mère en quantité suffisante pour mettre l'hypophyse maternelle au repos.

Si l'on admet que la thyroxine non liée traverse librement le placenta, le facteur limitant ces échanges étant la compétition entre les T.B.P. fœtale et maternelle (cf. Osorio et Myant, 1962), on peut interpréter nos résultats de la manière suivante : la dose d'hormone exogène (4 fois 10 µg) est suffisante pour saturer les protéines plasmatiques et entraîner une augmentation importante de la concentration en thyroxine libre qui diffuse vers la mère puis vers les fœtus non traités.

III. — Influence du régime alimentaire de la mère sur l'activité de la thyroïde fœtale

Les expériences précédentes établissent que la présence d'un excès de thyroxine dans le plasma fœtal ralentit la production d'hormones thyroïdiennes, fort probablement en diminuant la sécrétion hypophysaire de thyréostimuline. (En toute rigueur, il faudrait démontrer, qu'après injection de thyroxine, le taux de T.S.H. circulante est abaissé).

D'autres observations suggèrent l'existence d'un mécanisme inverse : une diminution de la thyroxine plasmatique stimulant la sécrétion d'hormone thyréotrope. On a déjà vu que les antithyroïdiens provoquent la formation d'un goître chez le fœtus et Jost (1957 *a* et *b* ; 1959) a démontré que cette réponse est due à une stimulation hypophysaire intense puisqu'il n'y a plus d'hypertrophie de la thyroïde après décapitation partielle. Certains résultats obtenus chez des fœtus provenant de mères nourries soit avec un régime très riche, soit avec un régime pauvre en iode, nous semblent fournir des informations plus physiologiques.

Au cours d'expériences exposées dans le chapitre II, nous avons déterminé le taux T4 - ^{131}I dans le plasma de fœtus âgés de 20 jours et demi, les mères ayant été préalablement thyroïdectomisées. Certaines de ces femelles avaient été nourries avec un aliment pour Rat du commerce (biscuits U.A.R.) contenant 900 µg d'iode par 100 g ; d'autres, avec du blé (1 µg d'iode par 100 g) additionné de pain complet et de salade.

Chez les fœtus provenant de mères nourries avec du blé, le taux de radiothyroxine plasmatique, 24 heures après l'administration de ^{131}I, est de l'ordre de 50 p. 100, soit presque 10 fois plus élevé que chez les animaux nourris avec les comprimés U.A.R. (cf. tabl. V) ; des résultats comparables ont été enregistrés dans le plasma de mères non thyroïdectomisées (blé : 30 à 35 %, U.A.R. : 5 à 7 %). Les différences sont très importantes aussi en ce qui concerne le poids des thyroïdes fœtales alors que les poids corporels sont identiques (cf. tabl. XX).

Histologiquement, les thyroïdes des fœtus issus de mères nourries au blé présentent tous les caractères d'une intense activité : épithélium très élevé, cavité folliculaire réduite, colloïde rare et très vacuolisée.

L'ensemble de ces faits suggère que le régime composé de blé, pain complet et salade induit chez le fœtus une hyperactivité thyroïdienne.

Bien que le contenu en iode ne soit pas le seul facteur qui diffère dans la composition des deux régimes alimentaires, il est tentant de le rendre responsable de cette variation d'activité thyroïdienne. Dans ces conditions il existerait chez le fœtus un mécanisme de régulation comparable à celui de l'adulte : lorsque l'apport d'iode est insuffisant pour assurer une production normale de thyroxine, l'hypophyse réagit en augmentant l'activité de la thyroïde par une sécrétion accrue de thyréostimuline.

IV. — Conclusions

Il y a un parallélisme étroit entre les effets de l'ablation de l'hypophyse d'une part et de l'administration de thyroxine exogène d'autre part, sur la production des hormones thyroïdiennes : dans les deux cas, la synthèse et la sécrétion de thyroxine sont ralenties.

L'hormone thyréotrope restaure un fonctionnement thyroïdien normal.

Ces expériences, jointes aux divers travaux dont il a été fait état au début de ce chapitre, établissent l'existence chez le fœtus d'interrelations entre l'hypophyse et la thyroïde comparables à celles décrites chez l'adulte :

— l'hypophyse, par l'intermédiaire de l'hormone thyréotrope, contrôle la production thyroïdienne ;

— une augmentation de la thyroxine circulante freine la sécrétion hypophysaire et, par voie de conséquence, l'activité de la thyroïde ;

— la comparaison entre les thyroïdes de fœtus provenant de mères nourries soit avec l'aliment du commerce (riche en iode) soit avec du blé (pauvre en iode) suggère qu'une diminution de la thyroxine plasmatique entraîne une sécrétion accrue de thyréostimuline. Cette conclusion n'est valable que dans la mesure où la différence de teneur en iode des deux régimes alimentaires est le seul facteur susceptible d'influencer le fonctionnement thyroïdien.

CHAPITRE IV

ENTRÉE EN FONCTION DE LA THYROÏDE DU FŒTUS DE RAT

Dans l'introduction, il a été fait allusion aux problèmes que pose l'entrée en fonction de la thyroïde : relation entre la formation des premiers follicules et le début de la synthèse hormonale ; modalités de l'établissement de cette synthèse ; rôle de l'hypophyse dans le déclenchement des processus de différenciation. Le présent chapitre est consacré à l'analyse de ces différents points.

I. — Date et modalités de l'entrée en fonction de la thyroïde

A) Données histologiques.

Les étapes conduisant à l'établissement d'une structure vésiculaire dans la thyroïde du fœtus de Rat ont été analysées avec les moyens classiques du microscope optique (Kull, 1926 ; Hall et Kaan, 1942 ; Sethre et Wells, 1951 ; Carpenter et Rondon-Tarchetti, 1957 ; Mitskevich, 1957 ; Noumura, 1959) et avec le microscope électronique (Feldman et coll., 1961). Ces travaux permettent d'établir une chronologie assez précise de la différenciation histologique, si l'on tient compte des méthodes différentes utilisées par les divers auteurs pour dater la gestation :

15 jours p.c. : la thyroïde est constituée de cordons cellulaires séparés par un mésenchyme lâche ;les noyaux sont volumineux et l'on observe de nombreuses mitoses. Aucune trace de colloïde n'a pu être mise en évidence avec la technique de l'acide periodique-Schiff (P.A.S.).

16 jours p.c. : peu de modifications par rapport au stade précédent ; on note à la périphérie de la glande la présence de massifs de cellules disposées radialement.

17 jours p.c. : l'organisation de la thyroïde en massifs cellulaires arrondis ou ovoïdes se généralise ; certains de ces massifs situés à la périphérie présentent en leur centre, une très petite lumière arrondie, ou plus fréquemment une mince fente, contenant un matériel P.A.S. positif. L'observation au microscope électronique (Feldmann et coll., 1961) permet de constater qu'à ce stade, tous les organites du cytoplasme caractéristiques de la cellule adulte sont déjà présents et confirme l'existence de microvésicules.

18 jours p.c. : on peut identifier à la périphérie de la glande des vésicules thyroïdiennes remplies de colloïde. Au microscope électronique le réticulum

endoplasmique apparaît plus développé et plus complexe ; le volume des noyaux a diminué alors que celui des mitochondries a augmenté.

19 jours p.c. : la maturation se poursuit de la périphérie vers le centre et, à partir de 20 jours, la thyroïde présente toutes les caractéristiques d'une glande adulte.

La période critique de la différenciation histologique se situe donc entre 16 et 18 jours p.c.

B) Données biochimiques.

Chez le Rat, HALL et KAAN (1942) utilisant un test biologique (métamorphose des têtards) situent l'apparition d'une synthèse hormonale à 19 jours. GORBMAN et EVANS (1943), MITSKEVICH (1957), par histoautoradiographie mettent en évidence de l'iode organique marqué entre 18 et 19 jours.

La thyroïde du fœtus de Rat commence à concentrer l'iode radioactif à partir de 19 jours pour VIDOVIC (1951), 18 jours pour CARPENTER (1959).

Ces résultats laissent subsister une certaine imprécision quant à la date et aux modalités de l'entrée en fonction de la thyroïde fœtale. De plus, ils introduisent un net décalage entre les premiers signes histologiques d'activité (gouttelettes P.A.S. positives à 17 jours p.c.) et le début de la synthèse organique (18-19 jours). Ces considérations, jointes à l'absence de données chromatographiques, nous ont conduit (GELOSO, 1961) ainsi que d'autres auteurs (FELDMAN et coll., 1961 ; NATAF et SFEZ, 1961) à reprendre ce problème.

C) Matériel et méthodes.

Notre étude a porté sur les stades 16, 17 et 18 jours, ce choix ayant été guidé par les données histologiques mentionnées précédemment.

La majorité des prélèvements ayant été effectués entre 16 heures et 18 heures, l'âge des fœtus (cf. chap. I, p. 15) était donc de :

— 16 jours 15 heures ± 8 heures,
— 17 jours 15 heures ± 8 heures,
— 18 jours 15 heures ± 8 heures,

Pour simplifier nous appellerons dans la suite de cet exposé, 16 jours et demi, 17 jours et demi, 18 jours et demi les stades de la gestation ainsi définis.

Deux portées prélevées à 17 jours entre 10 et 12 heures étaient âgées de 17 jours 9 heures ± 8 heures (soit 17 jours 1/4).

Pour chacun de ces stades on a tenté d'établir si la thyroïde fœtale :

1) concentrait les iodures plasmatiques (comparaison de la radioactivité de 1 milligramme de thyroïde à celle de 1 milligramme de plasma : rapport $\frac{T}{P}$) ;

2) était capable d'organifier les iodures (chromatographie d'hydrolysat de thyroïde ou détermination du $PB^{131}I$ thyroïdien) ;

3) sécrétait dans le plasma ses produits de synthèse (chromatographie du plasma de fœtus provenant de mères thyroïdectomisées).

Les mères (nourries avec l'aliment U.A.R.) ont reçu une dose de ^{131}I (150 à 300 μc) 24 heures avant les prélèvements ; certaines d'entre elles ont été préalablement thyroïdectomisées.

Pour chaque expérience, on a réuni d'une part toutes les thyroïdes, d'autre part tous les prélèvements de sang appartenant à l'ensemble des fœtus d'une même portée.

Les extraits thyroïdiens, après hydrolyse trypsique, ont été chromatographiés en butanol ammoniacal et en butanol acétique. Lorsque la radioactivité était insuffisante pour la chromatographie on a tenté de déterminer simplement le pourcentage de ^{131}I incorporé dans la thyréoglobuline : les thyroïdes ont été broyées sur poudre de verre dans de l'acide trichloracétique à 10 p. 100 ; après centrifugation, le culot ($PB^{131}I$ thyroïdien) a été lavé 3 ou 4 fois avec de l'acide trichloracétique à 5 p. 100 et sa radioactivité a été mesurée.

Les extraits alcooliques de plasma ont été chromatographiés en butanol ammoniacal.

D) **Résultats.**

1) *Concentration des iodures par la thyroïde*

a) Fœtus de 16 jours et demi. — Le rapport ^{131}I par milligramme de thyroïde/^{131}I par milligramme de plasma $\left(\text{rapport } \frac{T}{P}\right)$ est compris entre 0,4 et 0,7 dans 6 des 9 portées étudiées et pratiquement égal à 1 dans les 3 autres, la moyenne étant 0,7 (tabl. XII). Ce résultat ne permet pas de conclure à une absence complète de fixation du radioiode par le tissu thyroïdien puisque l'espace de diffusion de l'ion I^- n'est pas connu ; mais on peut affirmer qu'une telle fixation si elle existe, est très faible. Pour préciser ce point, la radioactivité de la thyroïde a été comparée à celle du muscle (prélevé dans la région lombaire) dans 6 des portées précédentes. En effet, si les iodures plasmatiques ne sont pas concentrés par la glande, le rapport ^{131}I par mg de thyroïde/^{131}I par milligramme de muscle $\left(\text{rapport } \frac{T}{M}\right)$ doit être voisin de 1 : dans 5 cas $\frac{T}{M}$ est compris entre 0,8 et 1,1 et dans un cas il est égal à 1,4 ; la moyenne étant 1,0.

b) Fœtus de 17 jours et demi. — Le rapport $\frac{T}{P}$ a été déterminé sur 16 portées ; les valeurs obtenues, toujours supérieures à 1, sont très variables (de 2 à 70) et dépendent du poids moyen de la portée (fig. 6).

La fonction allométrique semble fournir une assez bonne approximation de la loi reliant $\frac{T}{P}$ au poids des fœtus : le coefficient de corrélation r entre $\log \frac{T}{P}$ et $\log p$ (p = poids moyen des fœtus d'une même portée, en gramme) est égal à 0,906 ; la probabilité pour une absence de corrélation ($r = 0$) étant nettement inférieure à 1 pour 1000 ($r = 0{,}742$ pour $P = 0{,}01$). A partir de l'équa-

TABLEAU XII

CONCENTRATION DES IODURES PAR LA THYROIDE FŒTALE ENTRE 16 JOURS ET DEMI ET 18 JOURS ET DEMI

AGE DES FŒTUS	NOMBRE DE PORTÉES	POIDS CORPOREL EN GRAMMES (1)	$\frac{T}{P}$ (1,2)
16 jours et demi.	9	0,52 ± 0,03	0,7 ± 0,2
17 jours et demi.	16	0,89 ± 0,05	12 ± 2 (3)
18 jours et demi.	9	1,46 ± 0,11	332 ± 110

(1) Moyennes et intervalles de confiance P (0,05).

(2) $\frac{T}{P}$ = radioactivité par milligramme de thyroïde/radioactivité par milligramme de plasma; le ^{131}I a été administré à la mère 24 heures avant les prélèvements.

(3) Valeurs ajustées au poids corporel moyen de 0,89 g ; moyenne et intervalle de confiance (P 0,05).

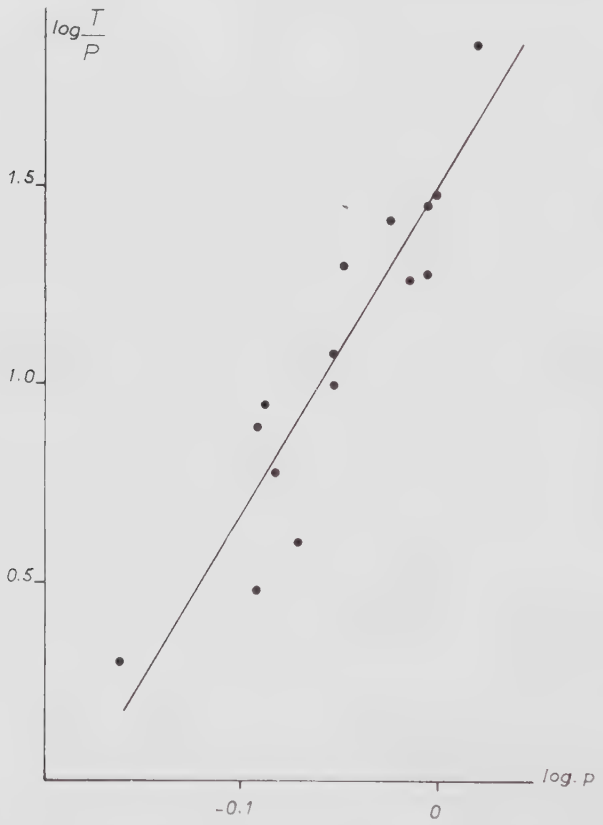

FIG. 6. — Relation entre le rapport $\frac{T}{P}$ et le poids corporel moyen de la portée (p) à 17 jours et demi (voir le texte).

La droite de régression a pour équation :

$$\log \frac{T}{P} = 8{,}2 \log p + 1{,}49.$$

tion de la droite de régression, $\log \frac{T}{P} = 8{,}2 \log p + 1{,}49$, on peut réajuster les valeurs expérimentales de $\frac{T}{P}$ au poids moyen des portées étudiées (0,89 g) ce qui permet d'éliminer le facteur de variabilité « poids » et rend plus valable la comparaison avec les résultats obtenus pour d'autres stades de la gestation où l'existence d'une telle corrélation n'a pu être établie. Dans ces conditions la valeur moyenne de $\frac{T}{P}$ à 17 jours et demi est, pour un poids corporel de 0,89 g, égale à 12 ± 2 (tabl. XII).

c) Fœtus de 18 jours et demi. — Les valeurs du rapport $\frac{T}{P}$ déterminées sur 9 portées sont beaucoup plus élevées qu'au stade précédent et présentent encore de grandes variations (moyenne 332 ; valeurs extrêmes : 107-549) sans qu'il y ait cependant une relation avec le poids des fœtus. Le cœfficient de corrélation égal à — 0,076, ne diffère pas significativement de 0 (pour P = 0,1, r = 0,582).

2) *Nature de l'iode contenu dans la thyroïde*

Les thyroïdes de 16 jours et demi, broyées dans l'acide trichloracétique pour éliminer les iodures, n'ont présenté de radioactivité mesurable dans aucune des 3 portées étudiées. Par contre à 17 jours et demi et à 18 jours et demi la plus grande partie du radioiode concentré par la thyroïde se trouve sous forme organique (respectivement : 80 % et 84 %).

Dans les thyroïdes des fœtus prélevés à 17 jours et quart (17 jours 9 heures ± 8 heures), on retrouve des iodotyrosines et de la thyroxine marquées (fig. 7). Le taux de radiothyroxine, encore faible à ce stade (5 %), s'élève chez les fœtus plus âgés (12 % à 17 jours et demi et 30 % à 18 jours et demi), ce qui traduit une nette accélération de la synthèse hormonale entre 17 jours et 18 jours et demi.

3) *Sécrétion de thyroxine dans le plasma*

Dans aucune des 7 portées de 17 jours et demi (mères thyroïdectomisées), il n'a été possible de déceler avec certitude la présence de radiothyroxine dans le plasma fœtal. Par contre, à 18 jours et demi, 24 heures après l'injection de radioiode, le taux de thyroxine marquée déterminé sur 8 portées était compris entre 3 p. 100 et 18 p. 100 (moyenne 13 %).

E) Discussion et conclusions.

1) *Date de l'entrée en fonction de la thyroïde*

La thyroïde des fœtus prélevés à 16 jours et demi ne contient pas, à poids égal, plus d'iode radioactif que le muscle, 24 heures après l'administration d'une dose traceuse de ^{131}I ; la majeure partie de cet iode est sous forme inorganique.

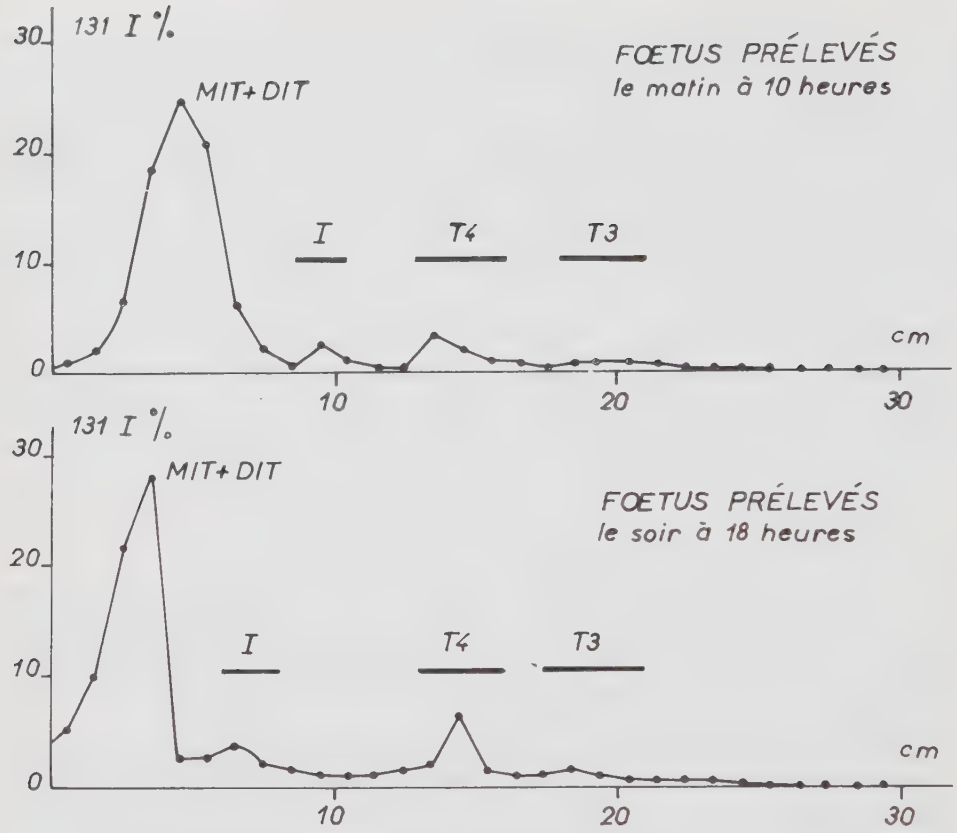

FIG. 7. — Chromatographie en butanol ammoniacal d'hydrolysats de thyroïdes de fœtus âgés de 17 jours et quart (en haut) et de 17 jours et demi (en bas). Le radioiode a été administré à la mère, 24 heures avant les prélèvements.

La thyroïde des fœtus prélevés à 17 jours *post-coitum*, soit le matin soit l'après-midi, contient de la radiothyroxine. Chez la même espèce, NATAF et SFEZ (1961) ont aussi observé l'existence d'une synthèse hormonale à 17 jours et demi et FELDMAN et coll. (1961) ont pu déceler, par immunofluorescence, la présence de thyréoglobuline dans la thyroïde, au même stade.

Sur les chromatogrammes de plasma de fœtus, âgés de 17 jours et demi et provenant de mère thyroïdectomisée, la radioactivité au niveau de la thyroxine, mesurée à l'aide d'un scintillateur, ne diffère pas significativement du mouvement propre. Cependant NATAF et SFEZ (1961) dans des conditions expérimentales identiques, mais utilisant une méthode de détection plus sensible (autoradiographie des chromatogrammes), ont mis en évidence des traces de radiothyroxine. Il semble que dès le moment où la thyroïde fœtale est capable d'effectuer la synthèse de la thyroxine, elle la sécrète dans le sang.

D'après ces résultats, on peut situer le moment de l'entrée en fonction de la thyroïde du fœtus de Rat entre 16 jours et demi et 17 jours et quart.

2) *Relation entre la production hormonale et la structure histologique*

A 17 jours *post-coitum*, la thyroïde est encore essentiellement constituée par des cordons pleins et l'on commence tout juste à discerner un matériel P.A.S. positif en bordure de quelques cellules localisées à la périphérie. Malgré ce faible degré de différenciation histologique, il y a synthèse et probablement sécrétion de thyroxine.

Chez le Lapin (durée de la gestation 31 à 32 jours) la synthèse hormonale débute vers 17 jours p.c., les premiers follicules apparaissent à 18 jours p.c. (Waterman et Gorbman, 1956).

Chez la Souris (durée de la gestation 19-20 jours), l'apparition des premières gouttelettes de colloïde (16 jours p.c.) coïncide avec le début de la synthèse organique qui reste, cependant, limitée aux iodotyrosines. A 17 jours p.c. les premiers follicules se forment et la glande élabore de la thyroxine (Van Heyningen, 1961).

Le tissu thyroïdien devient donc fonctionnel avant que la différenciation histologique ne soit achevée ; l'acquisition d'une structure vésiculaire ne semble pas être une condition indispensable pour qu'il y ait une synthèse organique.

3) *Modalités de l'entrée en fonction de la thyroïde*

Trunnel et Wade (1955) ont fait l'analyse chromatographique d'hydrolysats de thyroïdes d'embryons de Poulet à différents stades de l'incubation, 20 heures après l'administration de ^{131}I. D'après ces auteurs, à 7 jours et demi la thyroïde ne contient que des iodures radioactifs, la $M^{131}I.T.$ apparaît à 8 jours et demi et la $D^{131}I.T.$ à 9 jours et quart; ce n'est qu'à partir de 9 jours et demi que la radiothyroxine peut être mise en évidence. Flickinger (1964) chez le têtard a obtenu des résultats comparables. Ces observations soulèvent le problème des modalités de la mise en place des processus biochimiques impliqués dans la synthèse hormonale. L'existence d'une séquence I^-, M.I.T., D.I.T., T4 peut suggérer que les enzymes ou systèmes enzymatiques responsables des différentes étapes de la biosynthèse (concentration des iodures, synthèse des iodotyrosines, synthèse des iodothyronines) s'établissent les uns après les autres. Une autre possibilité est que le métabolisme intrathyroïdien soit très lent lors de l'entrée en fonction de la glande et s'accélère progressivement par la suite.

En ce qui concerne le fœtus de Mammifère, les résultats expérimentaux sont beaucoup moins nets que chez l'embryon de Poulet ou de Batracien et assez variables selon les espèces :

— chez le Lapin, 24 heures après l'administration de ^{131}I les iodures apparaissent en premier, suivis par les iodotyrosines et la thyroxine (Waterman et Gorbman, 1956) ;

— chez l'Homme, il existe un stade où seuls les iodures sont présents (Yamazaki et coll., 1959) ;

— chez la Souris on trouve en premier des iodures et les iodotyrosines, la thyroxine n'apparaissant que 24 heures plus tard (Van Heyningen, 1961) ;

— chez le Rat, Nataf et Sfez (1961) ne trouvent dans la thyroïde de fœtus prélevés à 17 jours p.c. dans la matinée, que des iodures et des iodotyrosines marqués. Par contre, au même stade, il nous a été possible de déceler de la radiothyroxine.

La séquence complète (I^-, M.I.T., D.I.T., T4) n'a donc été mise en évidence que chez l'embryon de Poulet et de Batracien ; chez les Mammifères, la variabilité des résultats est peut-être due à la difficulté de dater la gestation de manière précise ; dans le cas particulier du Rat la marge d'erreur sur l'âge des fœtus (environ 14 heures) est grande comparée au temps nécessaire à l'établissement de la synthèse hormonale.

L'interprétation de l'ensemble de ces résultats est difficile, d'autant plus que l'on est amené à faire certaines réserves quant à la réalité des faits : au début, la thyroïde fœtale ne concentre que faiblement les iodures et la radioactivité des composés iodés isolés par chromatographie peut se trouver être inférieure au seuil de sensibilité des instruments de mesure ; de plus, l'hydrolyse de la thyroïde et la chromatographie sur papier entraînent une désiodation non négligeable de la thyroxine (Tong et coll., 1963 ; Taurog, 1963). Dans ces conditions, on ne peut affirmer catégoriquement l'absence de tel ou tel des composés iodés.

En ce qui concerne le « stade M.I.T. », il faut remarquer que la monoiodotyrosine ne semble pas être un précurseur de la D.I.T. (Simon, 1964 ; Pitt-Rivers et Cavalieri, 1964). D'autre part, diverses observations laissent penser qu'il existe une synthèse non spécifique de ce composé : en particulier Taurog et coll. (1960) ont montré que le plasma du Rat thyroïdectomisé contenait une iodoprotéine libérant M.I.T. après hydrolyse et Flickinger (1964) observe la présence de monoiodotyrosine dans la mandibule inférieure du têtard, en dehors de la région thyroïdienne.

Il n'est guère possible dans l'état actuel de nos connaissances et compte tenu des réserves précédentes de répondre aux questions posées par les observations de Trunnel et Wade. Ce problème mérite de plus amples recherches.

4) *Relation entre le rapport* $\frac{T}{P}$ *et le poids moyen de la portée*

A 17 jours et demi, il existe une relation étroite entre le taux de concentration des iodures, exprimé par le rapport ^{131}I par milligramme de thyroïde/^{131}I par milligramme de plasma, et le poids corporel moyen de la portée ; par contre il n'en est plus de même à 18 jours et demi.

Une relation entre le poids moyen de la portée et l'état physiologique des fœtus a déjà été signalée chez le Rat par Jost et coll. (1960). Ces auteurs ont constaté que le degré d'ossification d'un fœtus âgé de 16 jours dépend à la fois de son poids individuel et du poids moyen de la portée dont il provient. Il semble

que pour un même stade de la gestation, plus le poids moyen de la portée est élevé, plus les fœtus sont avancés dans leur développement. Pour expliquer cette variabilité d'une portée à l'autre, Jost et coll. supposent l'intervention de variations dans la date exacte de l'ovulation (donc de la fécondation) et, éventuellement, de la nidation.

Chez les fœtus prélevés à 17 jours et demi, l'iode radioactif a été administré à un stade où la thyroïde ne concentre pas encore les iodures (16 jours et demi). Si le facteur essentiel qui détermine l'entrée en fonction de la thyroïde est le degré de maturité physiologique de la portée, on peut concevoir que le temps écoulé entre le moment où les iodures commencent à être fixés et le prélèvement, est d'autant plus long que le poids de la portée est plus grand. Ceci pourrait expliquer la relation $\frac{T}{P}$, poids que nous avons observé.

A 18 jours et demi, les conditions expérimentales sont différentes : lorsque l'on administre l'iode ^{131}I, la thyroïde fœtale est déjà fonctionnelle, le radioiode sera donc concentré pendant le même temps chez tous les fœtus. D'autre part, il est possible que l'entrée en jeu de l'hypophyse ait permis aux portées de faible poids moyen, de rattraper leur retard en ce qui concerne le fonctionnement thyroïdien. Il semble, en effet, qu'à ce stade de la gestation, il existe déjà des interrelations entre la thyroïde et l'hypophyse. Mitskevich (1957) constate à 18 jours p.c. une différence notable entre l'aspect histologique des thyroïdes de fœtus provenant de mères normales ou traitées par les antithyroïdiens. De plus nous avons pu observer que la teneur en iode du régime alimentaire de la mère avait, déjà à ce stade, une influence sur le taux du P.B.^{131}I dans le plasma fœtal : 15 p. 100 avec le régime riche en iode et environ 45 p. 100 avec le régime privé d'iode.

II. — Rôle de l'hypophyse dans l'apparition des processus de différenciation

Jost et Tavernier (1956) ainsi que Noumura (1959) ont décrit chez le fœtus de Rat l'apparition, à 17 jours et demi, de cellules P.A.S. positives dans la région centrale du lobe antérieur de l'hypophyse (région thyréotrope) ; au même stade de la gestation, Phillips et Schmidt (1958) mettent en évidence des cellules colorables par la fuchsine-aldéhyde. Dans la mesure où ces images histologiques sont le reflet d'une sécrétion hormonale, il y aurait donc un synchronisme étroit entre l'entrée en fonction de la thyroïde et le début de l'activité thyréotrope hypophysaire.

Ces faits incitent à se demander si l'entrée en fonction de la thyroïde dépend ou non de l'hypophyse fœtale. Sur le plan expérimental, cela revient à rechercher si, lorsque l'hypophyse a été supprimée avant l'apparition dans la thyroïde de tout signe d'activité, cette dernière glande est encore capable de se différencier.

Ce problème a fait l'objet de plusieurs recherches portant sur des Vertébrés autres que les Mammifères.

Maraud, Stoll et Blanquet (1957) observent que l'ablation de la région céphalique antérieure de l'embryon de Poulet au 3e jour d'incubation, n'empêche pas la thyroïde de devenir fonctionnelle ; les effets de l'hypophysectomie ne deviennent visibles que vers 12 jours (rappelons que chez l'embryon de Poulet la thyroïde commence à synthétiser de la thyroxine à partir du 10e jour d'incubation). Hamori, Mess et Székely (1959) chez la même espèce ont obtenu des résultats analogues. Stoll et coll. (1958) ont fait une étude systématique de la différenciation de la thyroïde au microscope électronique. Pendant une première phase, les α-cytomembranes constituent des formations, nommées par les auteurs « bulbes cytomembraneux », qui migrent vers les espaces intercellulaires pour former les microvésicules (phase de différenciation). A partir du 12e jour d'incubation (phase d'intégration) les α-cytomembranes envahissent presque tout le cytoplasme et secrètent en abondance de la colloïde. Seule cette dernière phase serait sous contrôle hypophysaire.

L'ablation de la région céphalique de l'embryon d'Orvet (Raynaud, 1963) effectuée au stade du bourgeon allantoïdien, introduit un retard important dans le développement thyroïdien. La thyroïde des embryons décapités, comparée à celle des témoins de la même portée 14 à 26 jours après cette opération, est peu différenciée : il n'existe que quelques rares et étroites vésicules dépourvues de colloïdes ou n'en contenant que des traces. La thyroïde des embryons de Roussette décapités présente les mêmes caractéristiques (Vivien, 1963). Il faut remarquer que chez l'Orvet comme chez le Sélacien, la thyroïde de l'embryon privé d'hypophyse contient cependant quelques follicules. La présence de ces follicules indique qu'il y a eu, dans une certaine mesure, différenciation histologique.

Vivien (1963) signale que, chez les embryons de Roussette décapités, il n'y a pas de fixation significative d'iode radioactif et conclut à l'intervention de l'hypophyse dans la différenciation thyroïdienne. Cependant, la thyroïde ne concentrant que très faiblement les iodures au moment de son entrée en fonction, on peut se demander si des techniques de mesure plus sensibles, ne permettraient pas de mettre en évidence une synthèse de thyroxine chez les embryons privés d'hypophyse.

Chez les fœtus de Mammifères les données relatives à ce problème sont encore fragmentaires et presque toutes de nature histologique.

Raynaud et Frilley (1948) constatent que, chez le fœtus de Souris, la destruction de l'hypophyse par les rayons X à 12 jours p.c. n'empêche pas la formation ultérieure d'une structure vésiculaire. Cependant, à 18 jours p.c., le développement thyroïdien est nettement retardé : la glande est beaucoup plus petite que celle des témoins, la taille des follicules est réduite et il n'y a que très peu de colloïde.

Jost, en 1953, fait état d'expériences effectuées sur le Rat : trois fœtus ont été privés d'hypophyse par décapitation partielle à 15 jours et demi ou à 16 jours et demi et sacrifiés entre 20 et 21 jours ; dans leur thyroïde, seuls quelques follicules se sont développés à la périphérie. Donc, la suppression de l'hypophyse fœtale à un stade de la gestation où la thyroïde n'est pas encore fonctionnelle, entraîne un important retard dans la différenciation thyroïdienne, mais elle

n'empêche pas la formation de structures folliculaires. Ces observations ont été confirmées par NOUMURA (1959) et SLIPKA (1961).

En ce qui concerne la production d'hormones, la seule donnée dont on dispose a été fournie par YAMAZAKI et coll. (1959) qui ont observé une synthèse de thyroxine par la thyroïde d'un fœtus humain anencéphale dépourvu d'hypophyse.

Nous avons repris ce problème en comparant le métabolisme thyroïdien du radioiode chez des fœtus de Rat privés d'hypophyse soit avant l'entrée en fonction de la thyroïde (16 jours et demi) soit juste après (17 jours et demi).

A) Matériel et méthodes.

Des fœtus ont été privés d'hypophyse par décapitation partielle à 16 jours et demi ou à 17 jours et demi ; les prélèvements ont été effectués à 21 jours et demi. Un premier lot d'animaux a été utilisé pour déterminer le rapport radioactivité par milligramme de thyroïde radioactivité par milligramme de plasma $\left(\text{rapport } \frac{T}{P}\right)$; le ^{131}I (100 µc) a été administré 24 heures avant le sacrifice. Sur le deuxième lot, on a effectué l'analyse chromatographique des extraits thyroïdiens après hydrolyse trypsique ; le radioiode (200 µc) a été administré 18 heures avant le sacrifice. Ces expériences ont porté sur des fœtus provenant de mères soumises au régime riche en iode.

Par la suite, nous avons recherché la présence de radiothyroxine dans le plasma de fœtus âgés de 20 jours et demi et privés d'hypophyse à 17 jours et demi. Les mères, nourries avec du blé, ont été thyroïdectomisées à 19 jours et demi juste avant l'administration de 200 µc de radioiode.

Certains fœtus décapités ont reçu 1 U.I. de T.S.H. en solution aqueuse à 19 jours et demi.

B) Résultats.

Les données rassemblées dans les tableaux XIII, XIV et XV, permettent de faire les constatations suivantes :

1) l'ablation de l'hypophyse à 16 jours et demi, stade de la gestation où la thyroïde est encore indifférenciée, n'empêche pas cette glande de concentrer les iodures, ni d'effectuer la synthèse de thyroxine, 5 jours plus tard (fig. 8) ; cependant le rapport $\frac{T}{P}$ et le taux de radiothyroxine dans la thyroïde sont beaucoup plus faibles que chez les témoins ;

2) il n'y a pas de différence entre les fœtus décapités à 16 jours et demi ou à 17 jours et demi : les rapports $\frac{T}{P}$ sont très voisins, les taux de thyroxine marquée sont identiques ;

3) il n'a pas été possible de déceler de la radiothyroxine dans le plasma des fœtus décapités à 17 jours et demi, alors que celui des témoins en contient environ 50 p. 100 ;

TABLEAU XIII

CONCENTRATION DES IODURES PAR LA THYROIDE DE FŒTUS AGÉS DE 21 JOURS ET DEMI, DÉCAPITÉS AVANT OU JUSTE APRÈS L'ENTRÉE EN FONCTION DE LA GLANDE

TRAITEMENT	NOMBRE DE FŒTUS	POIDS (1) CORPOREL EN GRAMMES	$\frac{T}{P}$ (2)
Témoins	35	4,88 ± 0,15 (3)	1 358 ± 232(3)
Décapitation partielle à 16 jours et demi. . . .	7	3,53 ± 0,46	145 ± 56
Décapitation partielle à 17 jours et demi . . .	7	4,39 ± 0,29	118 ± 58

(1) Fœtus décapités : poids « corrigé pour la tête ».

(2) $\frac{T}{P}$: radioactivité par milligramme de thyroïde /radioactivité par milligramme de plasma, 24 heures après l'administration du ^{131}I à la mère.

(3) Moyennes et intervalles de confiance sur la moyenne (P 0,05).

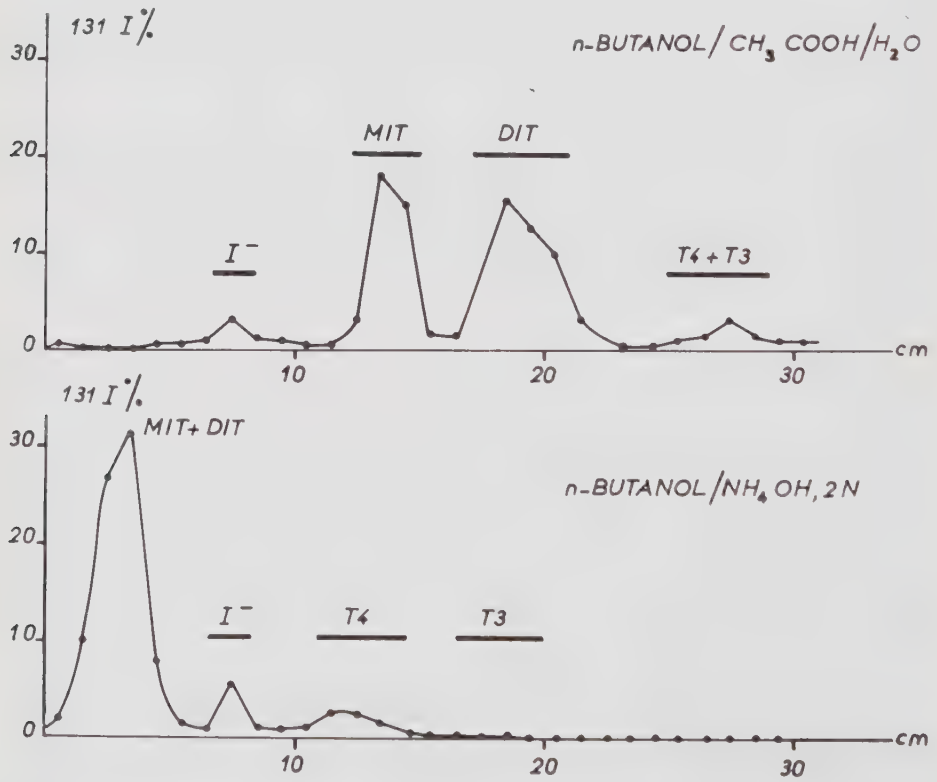

FIG. 8. — Chromatographie d'hydrolysats de thyroïdes de fœtus âgés de 21 jours et demi privés d'hypophyse à 16 jours et demi. Le radioiode a été administré à la mère 18 heures avant les prélèvements.

TABLEAU XIV

CHROMATOGRAPHIES D'HYDROLYSATS DE THYROIDES DE FŒTUS AGÉS DE 21 JOURS ET DEMI 18 HEURES APRÈS L'INJECTION DE ^{131}I A LA MÈRE

TRAITEMENT	NOMBRE DE FŒTUS	% DE LA RADIOACTIVITÉ TOTALE DU CHROMATOGRAMME (1)				
		I^-	M.I.T.	D.I.T.	T_4	T_3
Témoins (2)	8 (3)	7,1 (5,7-8,6)	19,0 (16,1-22,6)	31,7 (27,5-34,3)	29,7 (25,8-36,6)	4,0 (3,3-5,0)
Décapitation partielle à 16 jours et demi	4	6,8 (5,2-8,5)	32,2 (27,6-37,1)	40,5 (36,6-45,5)	10,8 (8,2-12,5)	—
Décapitation partielle à 17 jours et demi	5	6,9 (5,7-8,6)	35,5 (26,7-40,6)	38,2 (27,5-34,3)	10,9 (6,7-15,1)	—

(1) Moyennes et, entre parenthèses, valeurs extrêmes.
(2) Résultats provenant du tableau II, page 21.
(3) Pour chaque expérience, on a utilisé un ou deux fœtus (5 expériences au total); en ce qui concerne les décapités, il y a une expérience par fœtus.

TABLEAU XV

Taux de radiothyroxine dans le plasma de fœtus âgés de 20 jours et demi, décapités a 17 jours et demi ou décapités a 17 jours et demi et injectés de T.S.H. a 19 jours et demi

Traitement (1)	Nombre de fœtus	Poids (2, 3) corporel en grammes	T4-^{131}I % (3)
Témoins	5	3,26 (3,15-3,30)	50,1 (41,3-54,5)
Décapités	5	2,98 (2,90-3,15)	non décelable
Décapités + T.S.H.	5	2,88 (2,80-2,95)	40,0 (28,6-45,2)

(1) L'iode radioactif a été administré 24 heures avant les prélèvements.
(2) Fœtus décapités : poids « corrigé pour la tête ».
(3) Moyennes et valeurs extrêmes.

4) la thyroïde des fœtus décapités à 17 jours et demi est restée sensible à l'action de l'hormone thyréotrope : l'injection d'une dose unique de T.S.H. à 19 jours p.c., soit 48 heures après l'ablation de l'hypophyse, restitue un fonctionnement thyroïdien voisin de la normale. Il aurait été intéressant de vérifier si l'on obtient un résultat identique lorsque la décapitation est effectuée un jour plus tôt, mais, l'absence de radiothyroxine plasmatique chez les fœtus privés d'hypophyse à 17 jours et demi ne nous avait pas incité à étudier le plasma des décapités à 16 jours et demi.

C) Discussion.

1) *Déterminisme de l'entrée en fonction de la thyroïde*

Chez le fœtus de Rat il ne semble pas que la présence de l'hypophyse soit nécessaire à l'établissement de la thyroxinogénèse ; de plus, l'absence de différence entre les fœtus décapités à 16 ou à 17 jours et demi semble montrer que l'hypophyse ne joue pas un rôle fondamental pendant cette période critique de la différenciation thyroïdienne. Ces résultats ne permettent cependant pas d'affirmer que la thyroïde peut se différencier indépendemment de toute stimulation hypophysaire. On ignore s'il n'y a pas sécrétion de thyréostimuline avant 16 jours et demi ; chez l'embryon de Poulet, l'apparition de l'activité thyréotrope précède de plusieurs jours celle des cellules Mac Manus positives (Tixier-Vidal, 1958). D'autre part, il est possible que le placenta laisse passer une certaine quantité de T.S.H. d'origine maternelle, trop faible pour compenser les effets de l'hypophysectomie fœtale en fin de gestation, mais suffisante pour déclencher l'entrée en fonction de la thyroïde chez les fœtus décapités.

Chez le Lapin, certaines observations permettent d'envisager l'existence d'une autodifférenciation de la thyroïde fœtale. La thyroïde du fœtus privé d'hypophyse à 18 ou à 19 jours ne diffère pas, à 21 jours, de celle des témoins : même

fixation du radioiode (Jost et coll., 1949, 1952), même aspect histologique (Jost, 1953). C'est à partir de 22 jours que se manifestent les conséquences de la décapitation : diminution de la fixation des iodures, retard dans l'organogenèse. La thyroïde fœtale est donc capable, entre 18 et 21 jours de se développer normalement en l'absence d'hypophyse. Ces faits ont conduit Jost (1953) à suggérer que la thyroïde du fœtus de Lapin pourrait se différencier et entrer en fonction d'une manière autonome. Il faut, cependant, remarquer que la décapitation la plus précoce a été effectuée à 18 jours, stade de la gestation où la thyroïde est déjà capable de produire des hormones (cf. Waterman et Gorbman, 1956). Dans ces conditions, on ne peut exclure la possibilité d'une stimulation hypophysaire, antérieure à 18 jours, déclenchant l'apparition des processus de différenciation. Pour intéressantes qu'elles soient, ces expériences ne démontrent pas d'une manière formelle que l'entrée en fonction de la thyroïde fœtale est indépendante de l'hypophyse.

Plusieurs auteurs ont étudié, *in vitro*, la différenciation de la thyroïde (*) ; mais, pour que de telles expériences soient démonstratives, il est indispensable d'une part que l'explantation soit effectuée avant l'entrée en fonction de la thyroïde et d'autre part que le milieu de culture ne contienne pas d'hormone thyréotrope. Tixier-Vidal (1958) a cultivé, sur milieu anhormonal, des thyroïdes d'embryons de Poulet âgés de 6, 7 et 8 jours (rappelons que, d'après Trunnel et Wade, 1955, la thyroïde de l'embryon de Poulet concentre les iodures à 7 jours et demi et commence à les organifier à partir de 8 jours et demi) : l'ébauche thyroïdienne est dans une certaine mesure capable de se différencier ; cependant la capacité d'autodifférenciation est d'autant plus réduite que l'explantation est plus précoce. Il semble que la richesse du milieu en éléments nutritifs soit l'un des facteurs sinon le facteur limitant (Tixier-Vidal, 1958). Wolff et coll. (1960) observent que la présence d'un organe associé à la thyroïde dans le milieu de culture favorise la différenciation thyroïdienne, mais que l'hypophyse ne se montre pas à ce titre plus active que d'autres organes. Pour ces auteurs, le rôle de l'organe associé serait d'apporter à la glande en voie de différenciation des substances trophiques.

Raynaud et Raynaud (1963) signalent que les thyroïdes d'embryons d'Orvet cultivées en milieu anhormonal présentent un certain degré de différenciation.

2) *Effets de la décapitation précoce sur la production hormonale par la thyroïde du fœtus de Rat*

Il a été précédemment établi que la synthèse de thyroxine était ralentie chez les fœtus âgés de 21 jours, privés d'hypophyse à 19 jours et demi. Il en est de même si la décapitation est effectuée à 16 jours ou à 17 jours et demi, mais le ralentissement est dans ce cas beaucoup plus marqué : le taux de radiothyroxine, 18 heures après l'administration de l'iode radioactif est de 30 p. 100

(*) On trouvera la bibliographie de ces divers travaux *in* Tixier-Vidal (1958) et Petrovic (1961).

chez les fœtus témoins, 25 p. 100 chez les fœtus décapités à 19 jours et demi, 10 p. 100 chez les fœtus décapités à 16 ou 17 jours et demi.

L'analyse chromatographique du plasma fournit des résultats comparables : dans le tableau XVI, nous avons rassemblé toutes les données, précédemment mentionnées, relatives au taux de radiothyroxine dans le plasma de fœtus âgés de 20 jours et demi privés d'hypophyse à différents stades de la gestation.

TABLEAU XVI

Influence de la date de la décapitation partielle sur le taux de radiothyroxine dans le plasma de fœtus agés de 20 jours et demi, 24 heures après l'injection de ^{131}I a la mère thyroidectomisée

Age au moment de la décapitation	Nombre de fœtus	Poids corporel en grammes (1, 2)	T4-^{131}I % (1)
17 jours et demi.	5	2,98 (2,90-3,15)	non décelable
18 jours et demi.	6	3,10 (2,89-3,57)	2,8 (2,1-4,0)
19 jours et demi.	12	3,26 ± 0,26	7,7 ± 3,4
Témoins	13	3,24 ± 0,13	49,0 ± 8,2

(1) Moyennes et intervalles de confiance (P 0,05) ou, entre parenthèses, valeurs extrêmes.
(2) Fœtus décapités : poids « corrigé pour la tête ».

D) Conclusion.

Il n'est pas démontré que la thyroïde fœtale possède la capacité de s'autodifférencier, mais on dispose de nombreux arguments en faveur d'une telle possibilité (expériences *in vivo*, *in vitro*, observations cliniques). Par contre on peut considérer comme établi que dès le moment où la thyroïde est devenue fonctionnelle, elle se trouve sous contrôle hypophysaire.

Jost, en 1953, suggérait qu'*au cours du développement, l'hypophyse ne crée pas une fonction physiologique qui ne puisse exister sans elle, mais elle en contrôle précocement l'intensité.*

CHAPITRE V

RÔLE DE L'HYPOPHYSE DANS L'ÉVOLUTION DU FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE DU FŒTUS DE RAT AU COURS DE LA GESTATION

Au cours des précédents chapitres, on a, d'une part établi l'existence, juste avant le terme, de corrélations thyréohypophysaires telles qu'elles sont définies chez l'adulte, d'autre part discuté la possibilité d'une intervention de l'hypophyse dans le déclenchement de la différenciation thyroïdienne. Il reste à envisager un troisième aspect du rôle de l'hypophyse : celui du contrôle du développement de la thyroïde, une fois cette glande devenue fonctionnelle.

Jost et coll. (1949, 1952) ont mesuré, chez des fœtus de Lapin entiers ou décapités à 19 jours p.c., le rapport radioactivité par milligramme de thyroïde / radioactivité par milligramme de sang, 1 heure après l'administration de ^{131}I. Ces auteurs constatent, qu'entre 19 et 22 jours, l'activité de la thyroïde évolue indépendamment de l'hypophyse ; mais à partir de 22 jours surviendrait une stimulation hypophysaire. Lorsque les prélèvements sont effectués à 28 ou à 29 jours, le taux de concentration des iodures est beaucoup plus faible chez les fœtus décapités que chez les témoins.

L'étude histologique montre qu'à 20 jours la thyroïde est constituée par des cordons pleins et par quelques follicules dans lesquels on ne décèle que des rares traces de colloïde ; à 22 jours la glande renferme de nombreuses vésicules remplies de colloïde. La thyroïde des fœtus privés d'hypophyse à 18 jours reste comparable à celle des témoins jusqu'à 21 jours ; ce n'est qu'à partir de cette date que l'on peut observer un retard du développement.

L'ensemble de ces observations a conduit Jost (1953) à considérer que le stade de 22 jours représente un point de virage important du développement thyroïdien. Ce « virage physiologique » serait provoqué par l'intervention de l'hypophyse fœtale.

L'évolution du fonctionnement de la thyroïde chez le fœtus de Rat a été étudiée par Vidovic (1951), Carpenter (1959) et Feldman et coll. (1961). D'après ces auteurs, à partir du moment où la thyroïde devient fonctionnelle, le taux de fixation du radioiode s'accroît très rapidement au cours de la gestation. Feldman et coll. font remarquer que le logarithme du taux de fixation est une fonction linéaire et de l'âge des fœtus et du logarithme de leur poids corporel. Il restait à préciser le rôle de l'hypophyse dans le développement fonctionnel de la thyroïde du fœtus de Rat ; c'est ce qui nous a conduit à entreprendre cette étude.

Ayant utilisé un test du fonctionnement thyroïdien différent de celui employé

par FELDMAN et coll., il convient, avant d'analyser le rôle de l'hypophyse, de confronter nos résultats concernant les fœtus témoins avec ceux des auteurs précédents.

I. — Évolution du fonctionnement de la thyroïde fœtale au cours de la gestation

A) Matériel et méthodes.

Des femelles gestantes nourries avec le régime riche en iode ont été sacrifiées, 24 heures après l'administration de ^{131}I, entre 18 jours et demi et 21 jours et demi. Pour chacun des fœtus prélevés à ces différents stades de la gestation, on a déterminé le rapport radioactivité par milligramme de thyroïde/radioactivité par milligramme de plasma $\left(\frac{T}{P}\right)$. Aux stades de 16 jours et demi et 17 jours et demi, la radioactivité de la thyroïde est insuffisante pour permettre d'effectuer les mesures individuelles, aussi nous sommes-nous contentés de reprendre les valeurs obtenues précédemment (tabl. XII) à partir de l'ensemble des fœtus d'une même portée. Il ne semble pas y avoir de différence entre les résultats fournis par ces deux méthodes (moyenne par portée, moyenne par fœtus) : à 18 jours et demi le rapport $\frac{T}{P}$ « par portée » est égal à 332 ± 110 (tabl. XII) ; « par fœtus », il est égal à 317 ± 64 (tabl. XVII).

Dans certains cas, le sang de la mère a été prélevé et la radioactivité par milligramme de plasma mesurée.

Il faut reconnaître que du point de vue physiologique, la signification du rapport $\frac{T}{P}$ est assez vague, car il dépend de l'ensemble des paramètres définissant le métabolisme des iodures par la thyroïde (concentration des iodures ; quantité d'iode contenu dans la thyroïde ; vitesse de renouvellement de cet iode ; sécrétion hormonale). En fait, l'utilisation de ce rapport trouve plus sa justification dans les résultats obtenus qu'*a priori*.

B) Résultats (*tableau XVII, figure 9*).

Le rapport $\frac{T}{P}$ augmente en fonction de l'âge des fœtus dans de grandes proportions : égal à 0,7 à 16 jours et demi, il atteint 1 358 à 21 jours et demi. En valeur absolue, l'augmentation la plus importante a lieu entre 19 jours et demi et 20 jours et demi ; par contre entre 20 jours et demi et 21 jours et demi la différence n'est pas significative ($P > 0{,}60$).

Il n'y a pas de relation linéaire entre le logarithme de $\frac{T}{P}$ et l'âge (fig. 10), ni entre $\log \frac{T}{P}$ et le logarithme du poids corporel (fig. 11). En fait on peut distinguer trois phases : entre 16 jours et demi et 18 jours et demi le taux d'aug-

mentation de $\frac{T}{P}$ est très grand, il diminue entre 18 jours et demi et 20 jours et demi pour devenir nul entre 20 jours et demi et 21 jours et demi. Du point de vue histologique, à la première phase correspond l'apparition des premiers follicules (cf. chap. IV) ; entre 18 jours et 20 jours et demi, la structure folliculaire se généralise à toute la glande, mais entre 20 jours et demi et 21 jours et demi, il n'y a plus guère de modification histologique importante.

TABLEAU XVII

ÉVOLUTION DU RAPPORT $\frac{T}{P}$ AU COURS DE LA GESTATION (1)

AGE DES FŒTUS	NOMBRE DE CAS	POIDS CORPOREL EN GRAMMES (2)	$\frac{T}{P}$ (2)
16 jours et demi.	9	0,52 ± 0,03	0,7 ± 0,2
17 jours et demi.	16	0,89 ± 0,05	12 ± 2
18 jours et demi.	16	1,42 ± 0,14	317 ± 64
19 jours et demi.	11	2,23 ± 0,59	642 ± 111
20 jours et demi.	12	3,33 ± 0,17	1 246 ± 320
21 jours et demi (3)	35	4,88 ± 0,15	1 358 ± 232

(1) Voir le texte.
(2) Moyennes et intervalles de confiance (P 0,05).
(3) Cf. tableau XIII.

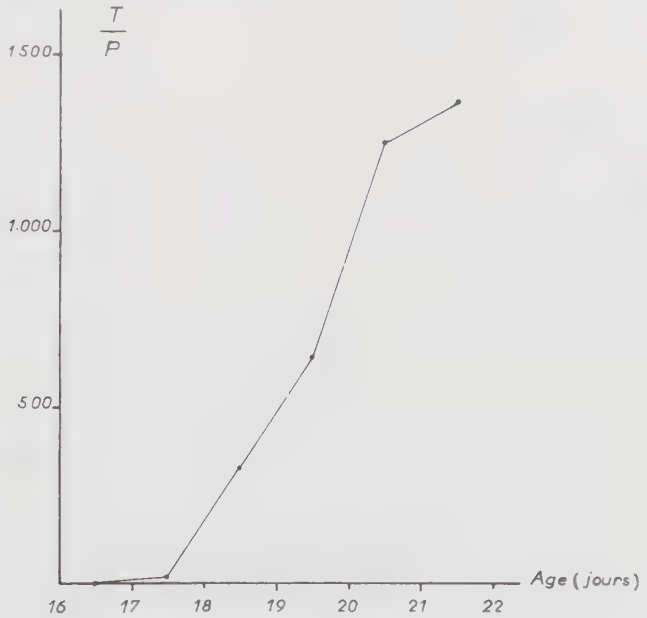

FIG. 9. — Évolution du rapport $\frac{T}{P}$ au cours de la gestation. Ordonnées : $\frac{T}{P}$; abscisses : âge en jours post-coïtum.

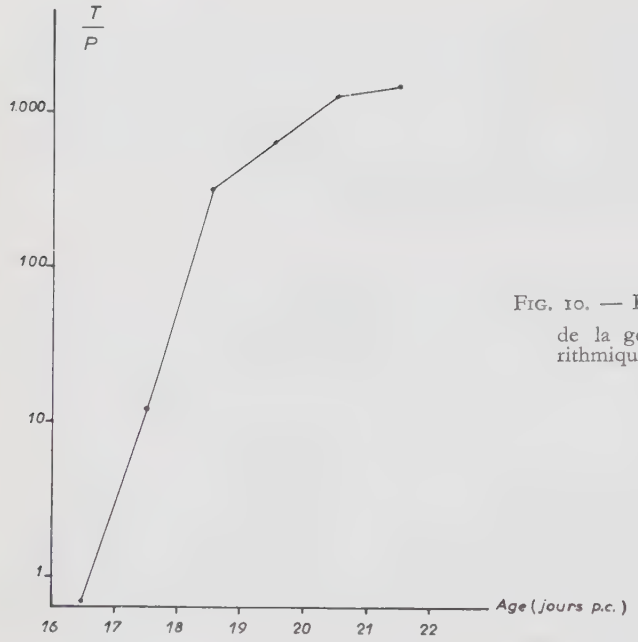

FIG. 10. — Évolution du rapport $\frac{T}{P}$ au cours de la gestation. Coordonnées semi-logarithmiques (voir le texte).

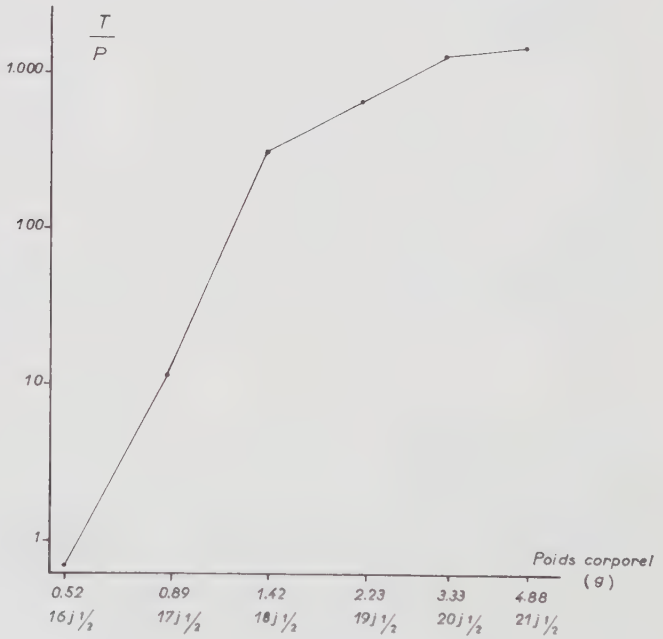

FIG. 11. — Relations entre le rapport $\frac{T}{P}$ et le poids des fœtus (voir le texte). Coordonnées logarithmiques.

C) **Discussion.**

Nos résultats sont, apparemment, en désaccord avec ceux de FELDMAN et coll. (1961) qui ont trouvé que le logarithme du taux de concentration était une fonction linéaire et de l'âge des fœtus et du logarithme de leur poids corporel Il est probable que cette divergence est due au mode d'expression des résultats utilisé par ces auteurs : la radioactivité par milligramme de thyroïde fœtale est, en effet, rapportée à la dose de ^{131}I injectée à la mère. Le taux de fixation ainsi défini n'est valable que dans la mesure où la diffusion des iodures à travers le placenta reste constante au cours de la gestation. En fait, il semble bien que les échanges mère-fœtus subissent d'importantes modifications entre 16 jours et demi et 21 jours et demi.

Nous n'avons pas fait l'étude systématique de ce problème ; cependant, ayant mesuré dans certains cas la radioactivité du plasma de la mère, il a été possible de calculer le rapport radioactivité par milligramme de plasma fœtal / radioactivité par milligramme de plasma maternel à différents stades de la gestation (tabl. XVIII). A 16 jours et demi le plasma de la mère est dix fois plus radioactif que celui des fœtus ; par contre à 21 jours et demi, il n'y a plus de différence.

TABLEAU XVIII

ÉVOLUTION DU RAPPORT RADIOACTIVITÉ PAR MILLIGRAMME DE PLASMA FŒTAL / RADIOACTIVITÉ PAR MILLIGRAMME DE PLASMA MATERNEL AU COURS DE LA GESTATION (1)

AGE DES FŒTUS	NOMBRE DE CAS	^{131}I / MG PLASMA FŒTAL / ^{131}I / MG PLASMA MATERNEL (2)
16 jours et demi	5	0,11 (0,08-0,13)
17 jours et demi	9	0,11 (0,09-0,15)
18 jours et demi	8	0,19 (0,10-0,31)
19 jours et demi	9	0,41 (0,32-0,63)
20 jours et demi	10	0,51 (0,37-0,87)
21 jours et demi	15	1,1 (0,61-2,00)

(1) L'iode radioactif est injecté à la mère 24 heures avant les prélèvements.
(2) Moyennes et, entre parenthèses, valeurs extrêmes.

II. — Influence de la décapitation sur le rapport $\frac{T}{P}$

A) **Matériel et méthodes.**

Lorsque l'on étudie, chez l'adulte, les conséquences de l'ablation de l'hypophyse sur le fonctionnement thyroïdien, on ne tient compte que du temps écoulé entre l'hypophysectomie et le sacrifice. Dans le cas du fœtus ; l'évolution que subit la thyroïde au cours de la gestation fait intervenir un deuxième paramètre : l'âge auquel l'ablation de l'hypophyse a été effectuée.

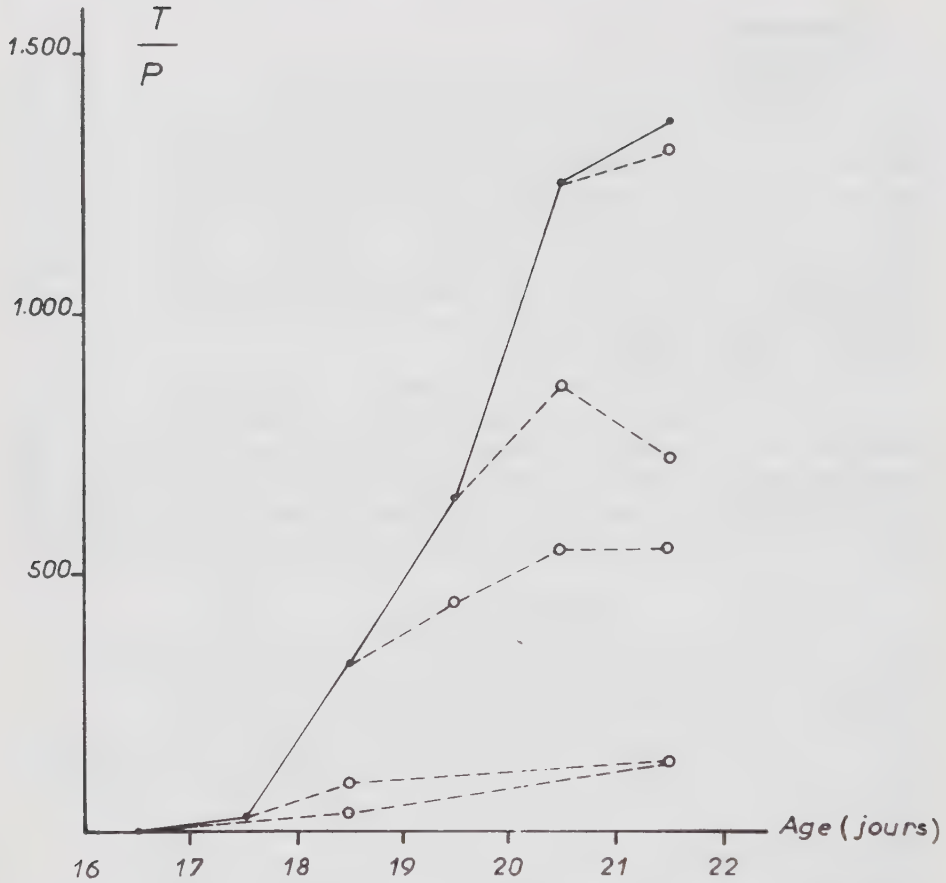

FIG. 12. — Rôle de l'hypophyse dans l'évoluton du rapport $\frac{T}{P}$ au cours de la gestation.
Ordonnées : $\frac{T}{P}$; abscisses : âge en jours post-coïtum.
Traits plein (——●——) : fœtus témoins; tirets (- - - o - - -) : fœtus décapités.

Nous avons donc été amenés à étudier l'évolution du rapport $\frac{T}{P}$ chez des fœtus hypophysectomisés à différents stades de la gestation.

Des fœtus, provenant de mères soumises au régime riche en iode, ont été privés d'hypophyse par décapitation partielle entre 16 jours et demi et 21 jours et demi, les prélèvements ont été effectués, 24 heures après l'administration du ^{131}I, entre 18 jours et demi et 21 jours et demi. Le rapport radioactivité par milligramme de thyroïde /radioactivité par milligramme de plasma a été déterminé pour chacun des fœtus décapités.

B) **Résultats** (*tableau XIX et figure* 12).

1) *Fœtus décapités à 16 jours et demi :* à 18 jours et demi, le rapport $\frac{T}{P}$ (16 ± 5) est voisin de celui des témoins de 17 jours et demi ; entre 18 jours et

TABLEAU XIX

INFLUENCE DE LA DATE DE LA DÉCAPITATION SUR LE RAPPORT $\frac{T}{P}$ A DIFFÉRENTS STADES DE LA GESTATION

AGE AU MOMENT DE LA DÉCAPITATION	AGE AU MOMENT DU PRÉLÈVEMENT	NOMBRE DE CAS	POIDS DES FŒTUS (1, 2) EN GRAMMES	$\frac{T}{P}$ (1)
16 jours et demi.	18 jours et demi	7	1,38 ± 0,17	16 ± 5
	21 jours et demi (3)	7	3,53 ± 0,46	145 ± 56
17 jours et demi.	18 jours et demi	7	1,40 ± 0,16	96 ± 67
	21 jours et demi (3)	7	4,39 ± 0,29	118 ± 58
18 jours et demi.	19 jours et demi	7	2,11 ± 0,22	443 ± 106
	20 jours et demi	7	2,97 ± 0,37	547 ± 100
	21 jours et demi	9	4,61 ± 0,38	545 ± 122
19 jours et demi.	20 jours et demi	7	3,35 ± 0,25	863 ± 169
	21 jours et demi	11	4,30 ± 0,17	720 ± 70
20 jours et demi.	21 jours et demi	12	4,78 ± 0,18	1 303 ± 250

(1) Moyennes et intervalles de confiance (P 0,05).
(2) Poids « corrigé pour la tête ».
(3) Cf. tableau XIII.

demi et 21 jours et demi il augmente nettement (145 à 21 jours et demi), mais reste inférieur à celui des témoins de 18 jours et demi.

2) *Fœtus décapités à 17 jours et demi :* à 18 jours et demi, le rapport $\frac{T}{P}$ (96 ± 67) est nettement plus élevé que celui des témoins de 17 jours et demi, mais est inférieur à celui des témoins de 18 jours et demi ; il n'y a pas de différence entre les décapités prélevés à 18 jours et demi ou à 21 jours et demi. Les fœtus décapités soit à 17 jours et demi soit à 16 jours et demi ont à 21 jours et demi un rapport $\frac{T}{P}$ pratiquement identique.

3) *Fœtus décapités à 18 jours et demi :* à 19 jours et demi, le rapport $\frac{T}{P}$ est plus grand que celui des témoins de 18 jours et demi ($P < 0,05$) et ne diffère pas nettement de celui des témoins de 19 jours et demi ($P \simeq 0,05$). Il n'y a pas de différence significative entre les fœtus prélevés à 19, 20 ou 21 jours et demi ($0,2 > P > 0,1$).

4) *Fœtus décapités à 19 jours et demi :* la différence entre les fœtus prélevés à 20 jours et demi ou à 21 jours et demi n'est pas nette ($P \simeq 0,05$). A 21 jours

et demi, les décapités ont un rapport $\frac{T}{P}$ voisin de celui des témoins de 19 jours et demi ($0,2 > P > 0,1$) et inférieur à celui des témoins de 20 jours et demi ($P < 0,05$).

5) *Fœtus décapités à 20 jours et demi :* le rapport $\frac{T}{P}$ des fœtus prélevés à 21 jours et demi est pratiquement égal à celui des témoins du même âge.

C) Discussion et conclusions.

L'analyse des résultats précédents conduit à faire un certain nombre de remarques.

1) Il a été établi (cf. chap. IV, p. 53) que l'ablation de l'hypophyse à 16 jours et demi n'empêche pas la thyroïde de produire ultérieurement de la thyroxine. L'étude du rapport $\frac{T}{P}$ met en évidence un autre fait : chez les fœtus décapités on observe une légère augmentation du rapport $\frac{T}{P}$ entre 18 jours et demi et 21 jours et demi. Il existe, donc, une évolution du fonctionnement thyroïdien indépendante de l'hypophyse fœtale. Il est possible qu'un faible apport de T.S.H. d'origine maternelle soit responsable de ce phénomène, mais il est aussi possible que la glande possède la faculté de se développer de manière autonome.

Malgré l'existence de ce « développement de base », le rapport $\frac{T}{P}$ reste, chez les fœtus décapités à 16 jours et demi, très inférieur à celui des témoins. L'hypophyse joue donc un rôle essentiel dans l'évolution de l'activité de la thyroïde dès le moment où celle-ci est devenue fonctionnelle.

2) On observe, à 18 jours et demi, une nette différence entre les fœtus décapités soit à 16 jours et demi, soit à 17 jours et demi ; cette différence n'existe plus à 21 jours et demi. L'hypophyse a donc stimulé la thyroïde entre 16 et 17 jours et demi, mais cette stimulation est insuffisante pour porter la glande à un niveau d'activité supérieur à celui que lui confère, en fin de gestation, le développement de base.

Par contre, lorsque l'ablation de l'hypophyse est effectuée à 18 jours et demi, le rapport $\frac{T}{P}$ est, à 21 jours et demi, nettement plus élevé que celui des fœtus décapités 24 ou 48 heures plus tôt. Entre 17 et 18 jours et demi, la thyroïde a acquis et conserve un degré de développement qu'elle aurait été incapable d'atteindre de manière autonome si l'hypophyse avait été absente pendant cette période de la gestation. Le stade 18 jours semble correspondre au « point de virage physiologique » décrit par Jost (1953) chez le Lapin.

3) Lorsque l'ablation de l'hypophyse est effectuée entre 17 jours et demi et 20 jours et demi, le rapport $\frac{T}{P}$ reste toujours au moins égal, sinon supérieur

à ce qu'il était au moment de la décapitation. Tout se passe comme si la thyroïde conservait l'acquis de la stimulation hypophysaire précédant l'hypophysectomie. Chez le fœtus, l'âge auquel la décapitation est effectuée a une bien plus grande importance sur le développement thyroïdien que la durée pendant laquelle l'hypophyse a été supprimée. Jost et Cohen (1966), analysant, chez le fœtus de Rat, les conséquences de l'hypophysectomie sur l'organogenèse de la corticosurrénale, sont arrivés à des conclusions identiques.

4) On a vu précédemment (tabl. XVII) que chez les fœtus témoins le rapport $\frac{T}{P}$ reste constant entre 20 et 21 jours et demi. Le fait que l'ablation de l'hypophyse à 20 jours et demi ne modifie pas la valeur du rapport $\frac{T}{P}$ 24 heures plus tard suggère une absence d'action de l'hypophyse sur la thyroïde. On peut se demander s'il s'agit d'une mise au repos de l'hypophyse ou bien si le tissu thyroïdien est devenu insensible à l'hormone thyréotrope.

Nous tenterons de répondre à ces questions dans le paragraphe qui va suivre.

III. — Analyse de la période comprise entre 20 jours et demi et 21 jours et demi

Dans le paragraphe précédent, nous avons observé que le rapport $\frac{T}{P}$ n'est pas affecté par la décapitation, si celle-ci est faite à 20 jours et demi. Pour analyser la signification de ce fait, nous avons tenu compte des considérations suivantes :

1) en premier lieu, il nous a paru important de vérifier si en utilisant un test de fonctionnement thyroïdien autre que le rapport $\frac{T}{P}$ (en l'occurrence le P.B.^{131}I, 24 heures), on retrouvait des résultats comparables à ceux qui ont été précédemment exposés ;

2) pour essayer de faire un choix entre l'hypothèse d'une mise au repos de l'hypophyse et celle d'une perte de sensibilité à la thyréostimuline du tissu thyroïdien, on a étudié les effets de l'injection de T.S.H. sur le P.B.^{131}I des fœtus décapités à 20 jours et demi ;

3) toutes les expériences présentées au cours de ce chapitre, ont jusqu'à présent, porté sur des fœtus provenant de mères nourries avec l'aliment U.A.R. (riche en iode). Or, on a vu (p. 43) que le taux de radiothyroxine dans le plasma fœtal varie de manière importante selon le régime alimentaire. Il était donc intéressant d'étudier l'évolution du fonctionnement thyroïdien entre 20 et 21 jours et demi chez des fœtus provenant de mères nourries avec du blé (pauvre en iode).

A) Matériel et méthodes.

Une première série d'expériences a porté sur des fœtus provenant de mères nourries avec un régime riche en iode. Le taux de P.B.^{131}I plasmatique (*) a

(*) La technique de mesure du PB ^{131}I plasmatique a été décrite dans le chapitre 1, page 17.

été déterminé, 24 heures après l'administration de 50 μc de radioiode, chez des fœtus entiers âgés de 20 et 21 jours et demi ainsi que chez des fœtus décapités ou décapités et injectés de T.S.H. (1 U.I. en solution aqueuse) à 20 jours et demi, sacrifiés à 21 jours et demi.

Par la suite, on a effectué quelques mesures sur le plasma de fœtus, âgés de 20 et 21 jours et demi, provenant de mères nourries avec un régime pauvre en iode (blé).

Toutes les mères ont été thyroïdectomisées juste avant l'administration du radioiode.

B) **Résultats.**

Les résultats présentés dans le tableau XX mettent en évidence les faits suivants :

1) lorsque le régime est riche en iode, le taux du P.B.^{131}I tombe de 21 p .100 à 9 p. 100 entre 20 et 21 jours et demi ; l'ablation de l'hypophyse à 20 jours et demi est sans effet sur le taux d'iode organique 24 heures plus tard ; enfin, chez les fœtus décapités et injectés de T.S.H., le P.B.^{131}I p. 100 est très nettement supérieur à celui des fœtus témoins du même âge (21 jours et demi) et comparable à celui des fœtus âgés de 20 jours et demi ;

2) lorsque le régime est pauvre en iode, le taux du P.B.^{131}I ne diminue pas entre 20 et 21 jours et demi.

C) **Discussion et conclusions.**

A 21 jours et demi, la thyroïde fœtale reste sensible à l'action de la thyréostimuline ; il est donc vraisemblable que le ralentissement de son activité soit dû à une mise au repos de l'hypophyse. Jost et Tavernier (1956) ont signalé une réduction du nombre de cellules Mac Manus positives dans la région centrale de l'antéhypophyse du fœtus de Rat, pendant cette même période de la gestation.

Cette diminution de l'activité hypophysaire ne semble pas limitée à la fonction thyréotrope. Cohen (1963) au cours d'une étude systématique des corrélations hypophyse-surrénales chez le fœtus de Rat observe d'une part, que le poids des surrénales n'augmente plus en fin de gestation et, d'autre part, que la suppression de l'hypophyse fœtale entre 20 et 21 jours ne provoque aucune modification pondérale ou histologique de la surrénale bien que la sensibilité de cette glande à la corticostimuline persiste. Cet auteur conclut à une diminution de la fonction corticostimulante de l'hypophyse fœtale entre 20 et 21 jours p.c.

On peut envisager que cette mise au repos de l'hypophyse est un phénomène intrinsèque indépendant du fonctionnement thyroïdien. Cependant, la comparaison entre les taux de P.B.^{131}I chez des fœtus provenant de mères nourries avec un régime soit pauvre en iode, soit riche en iode, suggère une autre interprétation qui d'ailleurs n'exclut pas nécessairement la précédente.

Il est intéressant de constater que chez ces fœtus privés d'iode, le taux de P.B.^{131}I ne diminue pas entre 20 et 21 jours et demi (tabl. XX) ; tout se passe

TABLEAU XX

TAUX D'IODE ORGANIQUE MARQUÉ ($PB^{131}I$) DANS LE PLASMA DE FŒTUS SOUMIS A DIVERSES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES (1)

RÉGIME ALIMENTAIRE	TRAITEMENT	AGE DES FŒTUS	NOMBRE DES CAS	POIDS CORPOREL EN GRAMMES (2, 3)	POIDS DES THYROÏDES EN MILLIGRAMMES (3)	$PB^{131}I$ % (3)
Aliment U.A.R. 900 µg ^{127}I/100 g	Témoins	20 jours et demi	10	3,88 ± 0,15	0,72 ± 0,04	20,9 ± 4,2
		21 jours et demi	10	4,91 ± 0,16	0,78 ± 0,04	8,9 ± 2,0
	Décapités à 20 jours et demi.	21 jours et demi	8	4,87 ± 0,15	—	8,7 ± 1,8
	Décapités + T.S.H. à 20 jours et demi.	21 jours et demi	8	4,60 ± 0,17	—	26,0 ± 7,5
Blé 1 µg ^{127}I/100 g	Témoins	20 jours et demi	13	3,81 ± 0,14	1,33 ± 0,18	55,5 ± 3,6
		21 jours et demi	10	4,91 ± 0,18	1,59 ± 0,19	63,5 ± 4,6

(1) Voir le texte; le radioiode a été injecté à la mère thyroïdectomisée 24 heures avant les prélèvements.
(2) Fœtus décapités : poids « corrigé pour la tête ».
(3) Moyennes et intervalles de confiance (P 0,05).

comme si, la thyroïde n'étant plus capable de fournir à l'organisme une quantité suffisante de thyroxine, elle continuait à être stimulée de manière intense par l'hypophyse. Cette observation conduit à penser que la mise au repos de l'hypophyse en fin de gestation, lorsque le régime est riche en iode, relève des mécanismes de régulation endocrinienne. On peut, en effet, envisager qu'à 20 jours et demi la thyroïde fœtale a atteint un degré de maturité tel, qu'avec un apport iodé suffisant, sa production hormonale est assez importante pour freiner l'hypophyse.

Nous avons précédemment signalé (p. 53) que, chez le fœtus de Rat âgé de 18 jours et demi, d'une part la thyroïde réagit aux antithyroïdiens, d'autre part le P.B.^{131}I plasmatique varie selon le régime alimentaire de la mère. Si, comme le suggèrent ces expériences (mais cela reste à confirmer), il existe des corrélations thyréo-hypophysaires dès l'entrée en fonction de la thyroïde, on peut se demander dans quelle mesure la richesse en iode du régime alimentaire n'est pas capable d'influencer l'ensemble du développement thyroïdien. Ce dernier dépendrait de facteurs inhérents à la souche de Rat étudiée (différenciation de l'hypophyse, de la thyroïde ; besoin en hormones du fœtus,...?) ainsi que des conditions d'élevage. L'évolution du fonctionnement de la thyroïde au cours de la gestation, décrite au début de ce chapitre (fig. 9), ne pourrait, dans ces conditions, être considérée comme valable que pour des animaux de souche C.F. du C.N.R.S. et pour le régime alimentaire utilisé.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La thyroïde du fœtus de Rat est, en fin de gestation, capable d'effectuer la synthèse de la thyroxine et de libérer cette hormone dans la circulation :

1) après administration de ^{131}I, on peut identifier dans la thyroïde fœtale des iodotyrosines (M.I.T. et D.I.T.) et des iodothyronines (T4 et T3) marquées ;

2) lorsque le radioiode est injecté à des rattes gestantes thyroïdectomisées, on ne retrouve pas de thyroxine marquée dans le plasma des fœtus thyroïdectomisés *in utero*, alors que le plasma des fœtus témoins en contient. La radiothyroxine isolée dans ces conditions, ne peut provenir que de la glande fœtale, ce qui démontre l'existence d'une sécrétion thyroïdienne chez le fœtus de Rat.

La thyroïde fœtale n'est pas la seule source d'hormone dont le fœtus puisse disposer : dans le plasma de fœtus privés de thyroïde, issus de mère normale (non thyroïdectomisée), il est en effet possible de mettre en évidence de la thyroxine d'origine maternelle. On ne dispose d'aucune donnée quant à l'importance relative de ces deux sources.

On peut situer la date de l'entrée en fonction de la thyroïde du fœtus de Rat entre 16 jours et demi et 17 jours et quart. A 16 jours et demi, la thyroïde se comporte comme le muscle vis-à-vis des iodures plasmatiques ; le rapport radioactivité par milligramme de thyroïde /radioactivité par milligramme de muscle est pratiquement égal à 1, 24 heures après l'administration de ^{131}I ; à 17 jours et quart, il y a concentration des iodures et synthèse de thyroxine.

Les variations de l'activité fonctionnelle de la thyroïde fœtale, au cours de la gestation, ont été étudiées à l'aide du rapport radioactivité de 1 milligramme de thyroïde /radioactivité de 1 milligramme de plasma, 24 heures après l'administration de radioiode. L'augmentation de ce rapport est très rapide entre 16 jours et demi et 18 jours et demi, plus lente entre 18 jours et demi et 20 jours et demi pour devenir nulle entre 20 et 21 jours et demi. A cette dernière phase correspond une chute du taux d'iode organique marqué (P.B.^{131}I p. 100) dans le plasma qui est interprétée comme traduisant un ralentissement de la production hormonale. Ce ralentissement est probablement dû à la richesse du régime alimentaire en iode, car lorsque l'on utilise un régime pauvre en iode le P.B.^{131}I p. 100 du plasma fœtal ne diminue pas entre 20 et 21 jours et demi.

En ce qui concerne le rôle de l'hypophyse, l'étude du métabolisme du radioiode par la thyroïde de fœtus privés d'hypophyse (décapitation partielle), injectés de *d-l* thyroxine ou d'hormone thyréotrope, a permis d'établir les faits suivants :

1) En fin de gestation, l'ablation de l'hypophyse entraîne un ralentissement

de la synthèse et de la sécrétion de thyroxine ; l'injection de thyroxine exogène provoque les mêmes modifications. L'administration de thyréostimuline aux fœtus décapités ou injectés de thyroxine restaure un fonctionnement thyroïdien normal. Il existe donc, chez le fœtus comme chez l'adulte, des mécanismes de corrélations thyréo-hypophysaires. Ceci permet d'expliquer les différences observées entre les fœtus provenant de mères soumises à un régime riche ou pauvre en iode.

2) L'ablation de l'hypophyse à un stade où la thyroïde fœtale ne concentre pas les iodures (16 jours et demi) n'empêche pas cette glande d'effectuer, par la suite, la synthèse de thyroxine. La présence de l'hypophyse fœtale n'est donc pas indispensable à l'établissement de la thyroxinogenèse.

3) Lorsque les fœtus sont privés d'hypophyse à 16 jours et demi, le rapport thyroïde/plasma, 24 heures après l'injection de ^{131}I, augmente nettement entre 18 jours et demi et 21 jours et demi, ce qui conduit à admettre l'existence d'un « développement de base » indépendant de l'hypophyse. Il faut souligner cependant que le niveau d'activité de la thyroïde des fœtus décapités est considérablement réduit par rapport à celui des témoins de même âge. A partir du moment où la thyroïde est devenue fonctionnelle les modalités d'évolution de son activité, en dehors de ce « développement de base », dépendent donc étroitement de l'hypophyse fœtale.

4) Lorsque l'ablation de l'hypophyse est effectuée entre 17 jours et demi et 20 jours et demi, le rapport $\frac{T}{P}$ reste toujours au moins égal sinon supérieur à ce qu'il était au moment de la décapitation. Chez le fœtus, l'âge auquel la décapitation est effectuée a une bien plus grande importance sur le développement thyroïdien que la durée pendant laquelle l'hypophyse a été supprimée.

Au cours de cette étude, plusieurs questions ont été soulevées qui sont restées sans réponse, la nature même des techniques utilisées ne fournissant pas les données nécessaires. Si, en effet, l'emploi d'un traceur tel que ^{131}I et la séparation des composés iodés par chromatographie permettent d'aborder les aspects qualitatifs et cinétiques du métabolisme thyroïdien, ces techniques par contre ne fournissent aucun renseignement d'ordre quantitatif. Cette lacune est particulièrement marquante lorsqu'on envisage les relations entre la mère et le fœtus. Il est établi que le plasma fœtal contient de la thyroxine produite par la thyroïde fœtale, d'autre part on sait qu'il existe un transfert de thyroxine maternelle, vers le fœtus. Mais quelle est l'importance relative de ces deux sources ? On ne peut répondre à cette question.

Ces considérations nous ont conduit à reprendre certains aspects de cette étude en utilisant des méthodes quantitatives. Des recherches sont actuellement en cours (Geloso et Bernard, non publié) pour tenter d'appliquer au fœtus, la méthode d'équilibre isotopique mise au point par Morel et Simon (1957) chez le Rat adulte.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSEN (J. A.). — Studies of hypothyroidism in children. *Acta paediat. Scand.*, 1960, supp. **125**.

ARON (M.). — Sur l'imperméabilité du placenta à la substance préhypophysaire active sur la glande thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, 151.

ARON (M.). — Expériences d'injection d'extrait préhypophysaire au fœtus de Cobaye *in utero*. Action sur la thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, 446.

BARNES (C. M.), WARNER (D. E.), MARKS (S.) et BUSTAD (L. K.). — Thyroid function in fetal sheep. *Endocrinology*, 1957, **60**, 325.

BEARN (J. G.). KOERSELMAN (H. B.) et PILKINGTON (R. E.). — Function of fœtal thyroid of the rabbit with regard to cholesterol metabolism studied by fœtal thyroidectomy. *Nature* (Londres), 1961, **190**, 822.

BREWER (D. B.). — Congenital absence of pituitary gland and its consequences. *J. Path. Bact.*, 1957, **73**, 79.

CARPENTER (E.). — Uptake of I^{131} by fetal rat thyroids. *Anat. Rec.*, 1958, **132**, 420 (abstract).

CARPENTER (E.). — Development of fetal rat thyroid with special reference to uptake of radioactive iodine. *J. exp. Zool.*, 1959, **142**, 247.

CARPENTER (E.) et RONDON-TARCHETTI (T.). — Differentiation of embryonnic rat thyroid *in vivo* and *in vitro*. *J. exp. Zool.*, 1957, **136**, 393.

CARR (E. A. Jr.), BEIERWALTES (W. H.), RAMAN (G.), DODSON (V.), TANTON (J.), BETTS (J. S.) et STAMBAUGH (R. A.). — The effect of maternal thyroid function on fetal thyroid function and development. *J. Clin. Endocr.*, 1959, **19**, 1.

CARTERET (P.) et DELOST (P.). — Premiers résultats de l'étude du passage transplacentaire de la thyroxine marquée chez la Souris. *J. Physiol.* (Paris), 1964, **56**, 542.

CHAPMAN (E. M.), CORNER (G. W.), ROBINSON (D.) et EVANS (R. D.). — The collection of radioactive iodine by the human fetal thyroid. *J. Clin. Endocr.*, 1948, **8**, 717.

COHEN (A.). — Corrélations entre l'hypophyse et le cortex surrénal chez le fœtus de Rat. Le cortex surrénal du nouveau-né. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.*, 1963, **52**, 277.

CONTOPOULOS (A. N.), RYAN (M.), CONTOPOULOS (C. R.) et AMOROSO (E. C.). — Transplacental passage of thyroxine and iodine in the sow, ewe, ferret, guinea-pig and rat. *Proc. Zool. Soc.* (Londres), 1964, **142**, 699.

COURRIER (R.) et ARON (M.). — Sur le passage de l'hormone thyroïdienne de la mère au fœtus à travers le placenta. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, 839.

COURRIER (R.) et ZIZINE (L.). — Remarques sur le fonctionnement de la thyroïde fœtale chez le Lapin. *C. R. Acad. Sci.*, 1957, **245**, 258.

COURRIER (R.) et ZIZINE (L.). — Nouvelle contribution à l'étude du fonctionnement de la thyroïde fœtale. *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **246**, 2976.

DIETERLEN-LIEVRE (F.). — Le rôle de la thyroïde dans le développement embryonnaire des Oiseaux et des Mammifères. *Ann. Biol.*, 1963, **2**, 2.

DORFF (G. B.). — Sporadic cretinism in one of Twins. Rœntgen demonstration of osseous changes that occured *in utero*. *Amer. J. Dis. Child.*, 1934, **48**, 1316.

EDMONDS (H. W.). — Pituitary, adrenals and thyroid in cyclopia. *Arch. Path.*, 1950, **50**, 727.

ELMER (A. W.) et SCHEPS (M.). — Sur la teneur en thyroxine et en diiodotyrosine de la thyroïde des nouveaux-nés et des fœtus. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1370.

FELDMAN (J. D.), VAZQUEZ (J. J.) et KURTZ (S. M.). — Maturation of the rat fetal thyroids. *J. biophys. biochem. Cytol.*, 1961, **11**, 365.

FENGER (F.). — On the presence of active principles in the thyroid and suprarenal glands before and after birth. *J. biol. Chem.*, 1912, **12**, 55.

FISHER (D. A.), LEHMAN (H.) et LACKEY (C.). — Placental transport of thyroxine. *J. Clin. Endocr.*, 1964, **24**, 393.

FLICKINGER (R. A.). — Sequential appearance of monoiodotyrosine, diiodotyrosine and thyroxine in the developing frog embryo. *Gen. comp. Endocr.*, 1964, **4**, 285.

FOOTE (C. L.). — Studies on thyroid glands, adrenal glands and reproductive system of acephalic hamster fetuses. *Illinois Acad. Sci. Trans.*, 1955, **47**, 173.

FOOTE (C. L.) et FOOTE (F. M.) .— Changes in the thyroid gland of hamster embryos hypophysectomized by decapitation. *Anat. Rec.*, 1949, **105**, 559 (abstract).

FRIIS (T.) et HALL (T.). — Studies on the passage of radio-active thyroxine and iodide through rabbit placenta illustrated by paper chromatography. *Acta endocr.*, 1957, **24**, 411.

FUGO (N. W.). — Effect of hypophysectomy in the chick embryo. *J. exp. Zool.*, 1940, **85**, 271.

FUGO (N. W.) et WITSCHI (E.). — Removal of the hypophyseal primordium in the chick during the second day of incubation. *Acta Biol. Latvica*, 1938, **8**, 73.

GELOSO (J.-P.). — Recherches sur le métabolisme de l'iode radioactif par la thyroïde du fœtus de Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 2140.

GELOSO (J.-P.). — Recherches préliminaires sur la sécrétion de thyroxine par la thyroïde du fœtus de Rat en fin de gestation. *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **246**, 168.

GELOSO (J.-P.). — Date de l'entrée en fonction de la thyroïde chez le fœtus de Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 1239.
GELOSO (J.-P.). — Corrélations thyréo-hypophysaires chez le fœtus de Rat en fin de gestation. *J. Physiol.* (Paris), 1964, **56**, 358.
GELOSO (J.-P.). — Thyroid hormone production and physiology in mammalian fœtuses. Procedings of the second international congress of Endocrinology. *Excerpta Medica international congress series*, nº 83, 1965, p. 764.
GORBMAN (A.) et EVANS (H. M.). — Time of beginning of function in the thyroid glands of fetal rats. *Anat. Rec.*, 1941, **81**, 95.
GORBMAN (A.) et EVANS (H. M.). — Beginning of function in the thyroid of the fetal rat. *Endocrinology*, 1943, **32**, 113.
GORBMAN (A.), LISSITZKY (S.), MICHEL (O.), MICHEL (R.) et ROCHE (J.). — Métabolisme du radioiode par le fœtus du bœuf au voisinage du terme. *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 1642.
GORBMAN (A.), LISSITZKY (S.), MICHEL (O.), MICHEL (R). et ROCHE (J.). — Metabolism of radioiodine by the nearterm bovine fetus. *Endocrinology*, 1952, **51**, 546.
GORBMAN (A.), WATERMAN (A.), BARNES (C. M.) et BUSTAD (L. K.). — Thyroidal function in fetal and pregnant sheep given chronic low level dosages of ^{131}I. *Endocrinology*, 1957, **60**, 565.
GRUMBACH (M. M.) et WERNER (S. C.). — Transfer of thyroid hormone across the human placenta at term. *J. Clin. Endocr.*, 1956, **16**, 1392.
HALL (A. R.) et KAAN (H. W.). — Anatomical and physiological studies on the thyroid gland of the albino rat. *Anat. Rec.*, 1942, **84**, 221.
HALL (P. F.) et MYANT (N. B.). — Passage of exogenous thyroxine and of iodide between mother and fœtus in pregnant rabbits. *J. Physiol.* (Londres), 1956, **133**, 181.
HAMBURGH (M.), SOBEL (E. H.), KOBLIN (R.) et RINESTONE (A.). — Passage of thyroid hormone across the placenta in intact and hypophysectomized rats. *Anat. Rec.*, 1962, **144**, 219.
HAMORI (J.), MESS (B.) et SZEKELY (G.). — Onset of thyroidal I^{131} accumulation in normal and decapitated chick embryos. *Acta biol. Acad. Sci. hungar.*, 1959, **10**, 207.
HANSBOROUGH (L. A.) et SEAY (H.). — The accumulation of radioiodine (I^{131}) in the thyroid gland of the hamster embryo. *Anat. Rec.*, 1951, **111**, 543 (abstract).
HIRVONEN (L.) et LYBECK (H.). — On the permeability of guinea pig placenta for thyroxine. *Acta Physiol. Scand.*, 1956, **36**, 17.
HODGES (R. E.), EVANS (T. C.), BRADBURY (J. T.) et KEETTEL (W. C.). — Accumulation of I^{131} by human fetal thyroid. *J. clin. Endocrinol.*, 1955, **15**, 661.
HOGBEN (L. T.) et CREW (F. A. E.). — Studies on internal secretions. Endocrine activity in fetal and embryonic life. *Brit. J. exp. Biol.*, 1923, **1**, 1.
HOSKINS (L. C.), VAN ARSDEL (P. P. Jr.) et WILLIAMS (R. H.). — Placental transmission and mammary gland secretion of thyroxin in the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1958, **193**, 509.
HUGUES (A. M.). — Cretinism in rats induced by thiouracil. *Endocrinology*, 1944, **34**, 69.
HWANG (U. K.) et WELLS (L. J.). — Hypophysis-thyroid system in the fetal rat : thyroid after hypophyseoprivia, thyroxin, triiodothyronine, thyrotrophin and growth hormone. *Anat. Rec.*, 1959 *a*, **134**, 125.
HWANG (U. K.) et WELLS (L. J.). — Hypophysis-thyroid system in the foetal rat : hypophysis after thyroidectomy and thyroxin. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.*, 1959 *b*, **48** *bis*, 123.
JACOBSON (A. G.) et BRENT (R. L.). — Radioiodine concentration by the fetal mouse thyroid. *Endocrinology*, 1959, **65**, 408.
JACQUOT (R.). — Recherches sur le contrôle endocrinien de l'accumulation de glycogène dans le foie chez le fœtus de Rat. *J. Physiol.* (Paris), 1959, **51**, 655.
JOLIOT (F.), COURRIER (R.), HOREAU (A.) et SUE (P.). — Sur la préparation d'une hormone contenant des atomes radioactifs. *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 325.
JOST (A.). — Expériences de décapitation de l'embryon de Lapin. *C. R. Acad. Sci.*, 1947, **225**, 322.
JOST (A.). — Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin. IV. Organogenèse sexuelle masculine après décapitation du fœtus. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.*, 1951, **40**, 247.
JOST (A.). — Sur le développement de la thyroïde chez le fœtus de Lapin décapité. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.*, 1953, **42**, 168.
JOST (A.). — L'analyse expérimentale de l'endocrinologie fœtale. *In* Probleme der fetalen Endokrinologie. 3. Symposium der deutschen Gesselschaft f. Endokrinologie. Springer, 1955, p. 14.
JOST (A.). — Action du propylthiouracile sur la thyroïde de fœtus de Rat intacts ou décapités. *C. R. Soc. Biol.*, 1957 *a*, **151**, 1295.
JOST (A.). — Le problème des interrelations thyréo-hypophysaires chez le fœtus et l'action du propylthiouracile sur la thyroïde fœtale du Rat. *Revue Suisse Zool.*, 1957 *b*, **64**, 821.
JOST (A.). — Action du propylthiouracile sur la thyroïde du fœtus de Lapin intact, décapité ou injecté de thyroxine. *C. R. Soc. Biol.*, 1959, **153**, 1900.
JOST (A.). — Physiologie des hormones thyroïdiennes chez le fœtus. Colloquio sobre a Tireoide. Editeurs : CHAGAS (C.) et LOBO (L. C.), Instituto de Biofisica, Rio de Janeiro, 1961, p. 81.
JOST (A.) et COHEN (A.). — Signification de l' « atrophie » des surrénales fœtales du Rat provoquée par l'hypophysectomie (décapitation). *Develop. Biol.*, 1966, **14**, 154..
JOST (A.) et JACQUOT (R.). — Recherches sur les facteurs endocriniens de la charge en glycogène du foie fœtal chez le Lapin (avec des indications sur le glycogène placentaire). *Ann. Endocr.*, 1955, **16**, 849.

JOST (A.), MOREAU (G.) et FOURNIER (C.). — Date et ordre d'apparition des premiers centres d'ossification chez le fœtus de Rat normal ou soumis au propylthiouracile. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.*, 1960, **49**, 431.

JOST (A.), MOREL (F.) et MAROIS (M.). — Données préliminaires sur la fixation de radio-iode ^{131}I par la thyroïde fœtale du Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 142.

JOST (A.), MOREL (F.) et MAROIS (M.). — Nouvelles recherches à l'aide du radio-iode ^{131}I sur la physiologie thyroïdienne du fœtus de Lapin décapité. *C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 1066.

JOST (A.) et PICON (L. O.). — Influence de la thyroïdectomie du fœtus de Lapin sur la teneur de son corps en lipides et en azote. *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **246**, 1281.

JOST (A.) et TAVERNIER (R.). — Application de la méthode à l'acide periodique-Schiff (Mac Manus) à l'étude de l'hypophyse fœtale du Rat. *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **243**, 1353.

JOST (A.) et VIGOUROUX (E.). — Données sur les composés iodés organiques du plasma chez le lapin adulte et chez le fœtus. *Ann. Endocr.*, 1965, **26**, 691 (suppl.).

KNOBIL (E.) et JOSIMOVICH (J. B.). — Placental transfer of thyrotrophic hormone, thyroxine, triiodothyronine and insuline in the Rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **75**, 895.

KONEFF (A. A.), NICHOLS (C. W.), WOLFF (J. Jr.) et CHAIKOFF (I. L.). — The fetal bovine thyroid : morphogenesis as related to iodine accumulation. *Endocrinology*, 1949, **45**, 242.

KREMENTZ (E. T.), HOOPER (R. G.) et KEMPSON (R. L.). — The effect on the rabbit fœtus of maternal administration of propylthiouracil. *Surgery*, 1957, **41**, 619.

KULL (H. A.). — The late embryonic development of the thyroid gland of the albino rat. *Anat. Rec.*, 1926, **32**, 133.

LELOUP (J.) et LACHIVER (F.). — Influence de la teneur en iode du régime sur la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **241**, 509.

LONDON (W. T.), MONEY (W. L.) et RAWSON (R. W.). — Placental transport of ^{131}I-labelled thyroxine and triiodothyronine in the guinea-pig. *Endocrinology*, 1963, **73**, 205.

MAN (E. B.), KYDD (D. N.) et PETERS (J. P.). — Butanol extractable iodine of serum. *J. clin. Invest.*, 1951, **30**, 531.

MARAUD (R.) et STOLL (R.). — Sur la fonction thyroïdienne chez l'embryon des Vertébrés amniotes. *Biol. Med.*, 1961, **50**, 313.

MARAUD (R.), STOLL (R.) et BLANQUET (P.). — Sur le rôle de l'hypophyse dans la concentration du radioiode par la thyroïde de l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 572.

MC CLENDON (J. F.) et MC LENNAM (C E.) — Hormone iodine in mother's and umbilical cord blood. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1939, **40**, 553.

MEYNIEL (G.), BLANQUET (P.), MOUNIER (J.), STOLL (R.) et MARAUD (R.). — Sur l'existence d'hormones thyroïdiennes dans l'organisme de l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **149**, 106.

MITSKEVICH (S. M.).— Glands of internal secretion in the embryonic development of birds and mammals. Publié par l'Académie des Sciences d'U.R.S.S., 1957; traduction publiée pour la National Science Foundation et le Department of Health (U.S.A.) par le Israel Program for Scientific translations, 1959.

MITSKEVICH (M. S.) et MAMUL (I. V.). — Determination of beginning of functionnal activity in thyroid glands of bird and mammal embryos by means of radioactive iodine (I^{131}). *D. A. N. S. S. S. R.*, 1953, **88**, 733.

MOREL (F.) et SIMON (C.). — Étude du métabolisme iodé du Rat par une méthode d'équilibre isotopique. Vitesse de renouvellement de l'iode total de l'organisme dans diverses conditions physiologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 1106.

MYANT (N. B.). — Passage of thyroxine and triiodothyronine from mother to fœtus in pregnant women. *Clin. Sci.*, 1958 *a*, **17**, 75.

MYANT (N. B.). — The passage of thyroxine and triiodothyronine from mother to fœtus in pregnant rabbits, with a note on the concentration of protein bound iodine in fœtal serum. *J. Physiol.* (Londres) 1958 *b*, **142**, 329.

MYANT (N. B.). — The thyroid and reproduction in mammals. *In* The Thyroid Gland, 1964, p. 283. Editeurs : PITT-RIVERS (R.) et TROTTER (W. R.).

MYANT (N. B.) et OSORIO (C.). — Serum proteins, including thyroxine-binding proteins, in maternal and fœtal rabbits. *J. Physiol.* (Londres), 1959, **146**, 344.

NATAF (B.) et SFEZ (M.). — Début du fonctionnement de la thyroïde fœtale du Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 1235.

NATAF (B.), SFEZ (M.), MICHEL (R.) et ROCHE (J.). — Sur la perméabilité du placenta à la L-3, 5, 3′, triiodothyronine. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 1088.

NIKITOVITCH (M.) et KNOBIL (E.). — Placental transfer of thyrotropic hormone in the rat. *J. clin. Endocr.*, 1955, **15**, 837 (abstract).

NOUMURA (T.). — Development of the hypophyseal-thyroidal system in the rat embryo and its relation to the maternal system. *Jap. J. Zool.*, 1959, **12**, 301.

OSORIO (C.) et MYANT (N. B.). — The passage of thyroid hormone from mother to fœtus and its relation to fœtal development. *Brit. med. Bull.*, 1960, **16**, 159.

OSORIO (C.) et MYANT (N. B.). — The binding of thyroxine by human fœtal serum. *Clin. Sci.*, 1962 **23**, 277.

PETERSON (R. R.) et YOUNG (W. C.). — The problem of placental permeability for thyrotrophin, propylthiouracil and thyroxin in the guinea-pig. *Endocrinology*, 1952, **50**, 218.

PETROVIC (A.). — Recherches sur la préhypophyse en culture organotypique : évolution structurale et action sur les organes effecteurs associés *in vitro*. Thèse, Faculté des Sciences, Université de Strasbourg, 1961.

PHILLIPS (J.) et SCHMIDT (B.). — A comparison of pituitary and thyroid gland development in the fetal rat. *Anat. Rec.*, 1958, **131**, 588 (abstract).
PICKERING (D. E.). — Maternal thyroid hormone in the developing fetus. Observations on monkeys (*Macaca Mulatta*). *Amer. J. Dis. Child.*, 1964, **107**, 567.
PICKERING (D. E.), SETTERGREN (K. F.) et KONTAXIS (N. E.). — Thyroid function in the fetus of macaque monkey; 2) chemical and morphological characteristics of the foetal thyroid gland. *J. Endocr.*, 1961, **23**, 267.
PICON (L. O.). — Recherches sur le contrôle endocrinien de la teneur du foie en cholestérol chez le fœtus de Rat. *C. R. Acad. Sci.*, 1961, **252**, 4052.
PITT-RIVERS (R.) et CAVALIERI (R. R.). — Thyroid hormones biosynthesis. *In* The Thyroid Gland, 1964, p. 87. Éditeurs : PITT-RIVERS (R.) et TROTTER (W. R.).
POSTEL (S.). — Placental transfer of perchlorate and triiodothyronine in the guinea-pig. *Endocrinology*, 1957, **60**, 53.
POUMEAU-DELILLE (G.). — Techniques biologiques en endocrinologie expérimentale chez le Rat, 1953 (Masson et Cie).
RANKIN (R. M.). — Changes in content of iodine coumpounds and in the histological structure of the thyroid gland of the pig during fetal life. *Anat. Rec.*, 1941, **80**, 123.
RAYNAUD (A.). — Le développement de la glande thyroïde chez l'embryon d'Orvet (*Anguilis fragilis* L.) décapité à un stade précoce. *C. R. Acad. Sci.*, 1963, **257**, 2538.
RAYNAUD (A.) et FRILLEY (M.). — Procédé d'irradiation localisée au moyen des rayons X, des embryons de Souris dans l'utérus maternel, et principaux résultats obtenus. *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 1948, **73**, 186.
RAYNAUD (A.) et RAYNAUD (J.). — Culture, sur milieu synthétique, de tronçon du corps, contenant des ébauches de glandes endocrines, de jeunes embryons d'Orvet (*Anguilis fragilis* L.). *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 1963, **88**, 239.
ROCHE (J.), DELTOUR (G. H.), MICHEL (R.) et VELEZ (E.). — Contribution à l'étude du rôle de l'hypophyse sur la biosynthèse de l'hormone thyroïdienne. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 270.
ROY (S. K.) et KOBAYASHI (Y.). — Placental transfer of L-thyroxine and triiodo-L-thyronine in rats during late pregnancy. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1962, **110**, 699.
RUMPH (P.) et SMITH (P. E.). — The first occurence of secretory products and of a specific structural differentiation in the thyroid and anterior pituitary during the development of the pig. *Anat. Rec.*, 1926, **33**, 289.
SETHRE (A. E.). — A study of the effects of thyrotrophin, thiouracil and surgical hypophyseoprivia upon the thyroid of the fetal rat. *Anat. Rec.*, 1950, **106**, 288 (abstract).
SETHRE (A.) et WELLS (L. J.). — Accelerated growth of the thyroid in normal and hypophysectomized fetal rats given thyrotrophin. *Endocrinology*, 1951, **49**, 369.
SFEZ (M.). — Activités thyroïdiennes maternelles et fœtales et rapports entre la femelle gestante et le fœtus. *Thèse*, 1962, Faculté des Sciences, Université de Paris.
SFEZ (M.) et NATAF (B.). — Étude chromatographique du fonctionnement de la thyroïde fœtale du Rat. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1960, **42**, 419.
SIMON (C.). — Une nouvelle méthode d'étude du métabolisme de l'iode : la méthode d'équilibre isotopique. Aspects cinétiques et quantitatifs obtenus chez le Rat. 1964, Rapport C.E.A.-R 2590. Centre d'études nucléaires de Saclay.
SLIPKA (J.). — Development of the thyroid gland in decapited embryos of the Rat (en tchèque). *Csl. Morfol.*, 1961, **9**, 397.
SNEDECOR (G. W.). — Statistical methods. 5e édition, 1956 (The Iowa State University Press).
SPEERT (H.), QUIMBY (E. H.) et WERNER (S. C.). — Radio-iodine uptake by the fetal mouse thyroid and resultant effects in later life. *Surg. Gynec. Obst.*, 1956, **93**, 230.
STOLL (R.), MARAUD (R.), BLANQUET (P.), MOUNIER (J.) et LACHAPELE (A.). — Nouvelles données sur la physiologie thyroïdienne étudiée avec le microscope électronique. *Ann Endocr.*, 1958, **19**, 183.
TAUROG (A.). — Spontaneous deiodination of I^{131}-labelled thyroid extracts on filter paper. *Endocrinology*, 1963, **73**, 57.
TAUROG (A.). — Biosynthesis of thyroxine. *Mayo Clinic. Proc.*, 1964, **39**, 569.
TAUROG (A.) et CHAIKOFF (I. L.). — The nature of the circulating thyroid hormone. *J. Biol. Chem.*, 1948, **176**, 639.
TAUROG (A.), EVANS (E. S.), POTTER (G. P.) et CHAIKOFF (I. L.).—Failure to demonstrate extra thyroidal thyroxine formation in thyroidectomized rats on low and moderated iodine intakes. *Endocrinology*, 1960, **67**, 635.
TAUROG (A.), TONG (W.) et CHAIKOFF (I. L.). — Thyroid ^{131}I metabolism in the absence of pituitary : the untreated hypophysectomized rat. *Endocrinology*, 1958 *a*, **62**, 646.
TAUROG (A.), TONG (W.) et CHAIKOFF (I. L.). — Thyroid ^{131}I metabolism in the absence of pituitary : the hypophysectomized rat treated with thyrotrophic hormone. *Endocrinology*, 1958 *b*, **62**, 664.
TIXIER-VIDAL (A.). — Étude histophysiologique des relations hypophyse et thyroïde chez l'embryon de poulet.. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.*, 1958, **47**, 236 (supp.).
TONG (W.), RAGHUPATHY (E.) et CHAIKOFF (I. L.). — Recovery of thyroxine from thyroid protein hydrolyzed with pancreatic and bacterial proteases. *Endocrinology*, 1963, **72**, 931.
TREVOROW (V.). — Studies on the nature of the iodine in blood. *J. Biol. Chem.*, 1939, **127**, 737.
TRUNNEL (J. B.) et WADE (P.). — Factors governing the development of the chick embryo thyroid; 2) chronology of synthesis of iodinated compounds studied by chromatographic analysis. *J. clin. Endocr.*, 1955, **15**, 107.

VAN HEYNINGEN (H. E.). — The initiation of thyroid function in the mouse. *Endocrinology*, 1961, **69**, 720.
VERAIN (A.) et VERAIN-PINOY (A.). — Métabolisme du radioiode par le fœtus de Chat au voisinage du terme. *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **251**, 3079.
VIDOVIC (V.). — Der Beginn des Iodspeicherungsvermögens der Schilddrüse bei der embryonalen Entwicklung der Ratte, geprüft mit ^{131}J. *Helv. Physiol. Acta.*, 1951, **9**, 438.
VIGOUROUX (E.) et JOST (A.). — Séparation sur résine échangeuse d'ions ou par chromatographie sur papier des composés iodés plasmatiques, marqués par ^{131}I chez le Lapin. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1965, **47**, 1053.
VIVIEN (J. H.). — Influence de la décapitation sur le développement de l'ébauche thyroïdienne de l'embryon de *Scylliorhinus caniculus* L. *C. R. Soc. Biol.*, 1963, **157**, 2068.
WATERMAN (A. J.). — Development of the thyroid-pituitary system in warm-blooded amniotes. *In* Comparative Endocrinology, 1958, p. 351. Éditeur : GORBMAN (A.).
WATERMAN (A. J.) et GORBMAN (A.). — Development of the thyroid gland of the rabbit. *J. exp. Zool.*, 1956, **132**, 509.
WELLS (L. J.). — Progress of studies designed to determine whether the fetal hypophysis produces hormones that influence development. *Anat. Rec.*, 1947, **97**, 409 (abstract).
WILKINS (L.). — The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 2e édition, 1957 (Charles C. Thomas).
WILLIER (B. H.). — Ontogeny of endocrine correlation. *In* Analysis of development, p. 574. 1955 (Saunders et Cie).
WOLFF (E.), HAFFEN (K.) et DIETERLEN (F.). — Influence des états nutritionnels sur la différenciation et le fonctionnement des glandes endocrines embryonnaires. *Ann. Nutr. Aliment.*, 1960, **14**, B 11.
WOLFF (J.), CHAIKOFF (I. L.) et NICHOLS (C. W. Jr.). — The accumulation of thyroxine-like compounds in the fœtal bovine thyroid. *Endocrinology*, 1949, **44**, 510.
YAMAZAKI (E.), NOGUCHI (A.) et SLINGERLAND (J. W.). — The development of hormonal biosynthesis in human fetal thyroids. *J. clin. Endocr.*, 1959, **19**, 1437.

Le Gérant : Georges MASSON.

Dépôt légal 1967 - 1e trimestre - N° d'ordre - MASSON et Cie, éditeurs, Paris
Imprimé par l'Imprimerie Alençonnaise, place Poulet-Malassis, 61 - Alençon, France
Dépôt légal 1967 - 1e trimestre - N° d'ordre : 38.629
Printed in France.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

« DONNÉES RÉCENTES SUR LA PHYSIOLOGIE
DU MUSCLE UTÉRIN. »

Vu et approuvé :

Paris, le 18 février 1966.
Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY.

Vu
et Permis d'imprimer .

Le Recteur de l'Académie
de Paris,

Jean ROCHE.